КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российская ассоциация по остеопорозу

ОСТЕОПОРОЗ

Диагностика, профилактика и лечение

Второе издание, переработанное и дополненное

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА «ГЭОТАР-Медиа»

Российская ассоциация по остеопорозу

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ОСТЕОПОРОЗ

Диагностика, профилактика и лечение

Под редакцией
проф. О.М. Лесняк,
проф. Л.И. Беневоленской

Второе издание, переработанное и дополненное

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2010

УДК 616.71-007.234(083.13)
ББК 54.18
К49

К49 Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 272 с. — (Серия «Клинические рекомендации»).

ISBN 978-5-9704-1190-2

Настоящее издание клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению остеопороза Российской ассоциации по остеопорозу — дополненная и переработанная версия рекомендаций, опубликованных в 2005 г. Обе редакции разрабатывались группой российских учёных, специалистов в различных областях клинической медицины, занимающихся остеопорозом. Каждый раздел представляет собой структурированный отчёт о проведённом литературном поиске и анализ его данных с позиций доказательной медицины. Все разделы содержат материалы существующих клинических рекомендаций (если таковые имеются) и данные собственного литературного поиска.

Существенно обновлены разделы прежних рекомендаций, а также добавлена актуальная информация, касающаяся новой концепции прогнозирования риска перелома на основе абсолютного риска, новых средств лечения остеопороза (ибандронат, золедроновая кислота, стронция ранелат). В связи с накоплением новых данных впервые разработан раздел, в который собраны основные сведения о диагностике и лечении остеопороза у мужчин; обновлён раздел «Глюкокортикоидный остеопороз».

Предназначено врачам-терапевтам, ревматологам, эндокринологам, травматологам, ординаторам и интернам по вышеуказанным специальностям, а также студентам старших курсов.

УДК 616.71-007.234(083.13)
ББК 54.18

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.

ISBN 978-5-9704-1190-2
© Коллектив авторов, 2008
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 5
Разработчики рекомендаций 8
Список сокращений 13
Введение 14

1. ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА 19

1.1. Факторы риска остеопороза и переломов 19
1.2. Клинические проявления остеопороза 36
1.3. Измерение минеральной плотности костной ткани 41
1.3.1. Рентгеновская абсорбциометрия 41
1.3.2. Применение ультразвуковых приборов для диагностики остеопороза 49
1.3.3. Рентгенологическая диагностика остеопороза 53
1.4. Лабораторная диагностика костного и минерального обмена при остеопорозе 59
1.5. Диагностика остеопороза и риска переломов на основании абсолютного риска 74

2. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА 82

2.1. Нефармакологические вмешательства 82
2.1.1. Физическая активность 82
2.1.2. Образовательные программы 88
2.1.3. Профилактика падений 92
2.1.4. Протекторы бедра 95
2.2. Фармакологические вмешательства 98
2.2.1. Бисфосфонаты 98
2.2.2. Стронция ранелат 121
2.2.3. Заместительная гормональная терапия 129
2.2.4. Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов 151
2.2.5. Паратиреоидный гормон 162

2.2.6. Кальцитонин 175
2.2.7. Кальций и витамин D 184
2.2.8. Активные метаболиты витамина D 197

3. ОСТЕОПОРОЗ У МУЖЧИН 204

4. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ПОЗВОНКОВ 219

5. ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ 225

Приложение 1. Классификация остеопороза 251
Приложение 2. Формулировка диагноза остеопороза 253
Примеры развёрнутых диагнозов остеопороза 253
Приложение 3. Информационный материал для пациентов 255
Профилактика и лечение остеопороза 255
Факторы риска остеопороза 255
Правила выполнения упражнений 260
Приложение 4. Препараты, применяемые в лечении остеопороза, зарегистрированные на территории Российской Федерации 261
Бисфосфонаты 261
Кальцитонин 262
Заместительная гормональная терапия 263
Препараты кальция и витамина D 265
Активные метаболиты витамина D 269
Другие средства патогенетической терапии остеопороза 270

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящая редакция клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению остеопороза Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) — дополненная и переработанная версия рекомендаций, опубликованных в 2005 г. [1]. Обе редакции разрабатывались группой российских учёных, специалистов из различных областей клинической медицины, работающих в области остеопороза. Методология разработки основной версии рекомендаций приведена в первой редакции [1]. В целом принцип работы основывался на обучении разработчиков поиску и анализу качества информации, проведению метаанализов и написанию систематических обзоров. В последующем группа работала при постоянной методической поддержке специалистов в доказательной медицине.

Учитывая наличие высококачественных зарубежных клинических рекомендаций по остеопорозу, основу данных рекомендаций составляют существующие руководства, адаптированные с учётом российской специфики и рекомендаций экспертов РАОП. Затем проводился дополнительный поиск систематических обзоров и метаанализов, опубликованных после даты окончания поиска в существующих рекомендациях. В случае обнаружения подобных публикаций проводилась критическая оценка качества и применимости данных систематического обзора (метаанализа) к российским условиям. В случае применимости данных систематического обзора (метаанализа) проводился дополнительный поиск отдельных качественных публикаций по данной теме, опубликованных позже даты окончания поиска в систематическом обзоре (метаанализе). В случае неприменимости данных систематического обзора (метаанализа) поиск отдельных публикаций в системе PubMed/MedLine проводился за весь период после даты окончания поиска в существующих рекомендациях.

Все результаты поиска предоставлялись разработчиками по единому протоколу отчёта, включая таблицу доказательств. Каждое доказательство, полученное в ходе адаптации существующих рекомендаций или же в ходе самостоятельного дополнительного поиска, а также в ходе

обсуждения существующей информации с экспертами в соответствующей области, ранжировалось по уровню доказательности в соответствии с нижеприведённой схемой [2].

Уровни доказательности, принятые при разработке данных рекомендаций

A	Высококачественный метаанализ, систематический обзор рандомизированных клинических испытаний (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
B	Высококачественный (++) обзор, или систематический обзор когортных исследований, или исследований случай–контроль, или высококачественное (++) когортное исследование, или исследование случай–контроль с очень низким уровнем систематической ошибки, или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространёны на соответствующую российскую популяцию
C	Когортное исследование, или исследование случай–контроль, или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию
D	Описание серии случаев, или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

Каждый раздел рекомендаций представляет собой структурированный отчёт о проведённом литературном поиске и анализ его данных с позиций доказательной медицины. Все разделы содержат как материалы существующих клинических рекомендаций (в случае наличия таковых по конкретной теме), так и данные собственного литературного поиска. В заключении каждого раздела сформулированы ключевые положения, основанные на доступных в настоящее время доказательствах, и на их основании даны конкретные клинические рекомендации. И заключение, и рекомендации ранжировались по единой системе уровней доказательности, приведённой выше. Окончательная формулировка заключений и рекомендаций по всем разделам данных клинических рекомендаций была обсуждена и утверждена на общем совещании всех разработчиков рекомендаций.

Второе издание рекомендаций основано на информационном поиске, проведённом за период, прошедший после завершения поиска врамках первой редакции рекомендаций (с декабря 2004 г. по май 2008 г.). Принцип поиска и анализа информации оставался прежним. При этом существенно обновлены прежние разделы рекомендаций, а также добавлены новые, актуальные разделы, касающиеся новой концепции прогнозирования риска перелома на основе абсолютного риска, новых средств лечения остеопороза (ибандронат, золедроновая кислота, стронция ранелат). В связи с накоплением новых данных вновь разработан раздел «Остеопороз у мужчин», в который собраны основные сведения по диагностике и лечению остеопороза у мужчин. В связи с этим из остальных разделов рекомендаций материалы по остеопорозу у мужчин перенесены. По такому же принципу формировался раздел «Глюкокортикоидный остеопороз».

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 176 с.
2. Бащинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины: Учебное пособие для врачей и организаторов здравоохранения. — М.: Медиасфера, 2004. — 135 с.

РАЗРАБОТЧИКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Редакторы:

Лесняк Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой семейной медицины ГОУ «ВПО Уральской государственной медицинской академии Росздрава Минздравсоцразвития РФ»

Беневоленская Лидия Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии и генетики ревматических заболеваний с Центром профилактики остеопороза Минздравсоцразвития РФ ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Группа методического обеспечения:

Евстигнеева Людмила Петровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ВПО Уральской государственной медицинской академии Росздрава Минздравсоцразвития РФ»

Солодовников Александр Геннадьевич, старший врач-монитор клинических исследований, руководитель Екатеринбургского отделения «Эвиденс. Клинико-фармакологические исследования»

Разделы «Факторы риска», «Активные метаболиты витамина D»

Ершова Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ФПК ГОУ «ВПО Ярославской государственной медицинской академии Росздрава Минздравсоцразвития РФ»

Белова Ксения Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФПК ГОУ «ВПО Ярославской государственной медицинской академии Росздрава Минздравсоцразвития РФ»

Зоткин Евгений Германович, доктор медицинских наук, руководитель Городского консультативно-диагностического центра профилактики остеопороза, Санкт-Петербург

Разделы «Клиника остеопороза», «Физическая активность», «Образовательные программы», «Реабилитация больных с переломами позвонков, вызванными остеопорозом»

Евстигнеева Людмила Петровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Уральской государственной медицинской академии

Раздел «Рентгеновская абсорбциометрия»

Чернова Татьяна Олеговна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Смирнов Александр Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий рентгенологическим отделением ГУ «Институт ревматологии РАМН», профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства РФ

Разделы «Применение ультразвуковых приборов для диагностики остеопороза», «Диагностика остеопороза и риска переломов на основании абсолютного риска»

Скрипникова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГУ «ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Поддубская Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГУ «ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Косматова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГУ «ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Новиков Валерий Евгеньевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГУ «ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Раздел «Рентгенологическая диагностика остеопороза»

Смирнов Александр Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий рентгенологическим отделением ГУ «Институт ревматологии РАМН», профессор кафедры рентгенологии

и ультразвуковой диагностики Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства РФ

Раздел «Лабораторная диагностика костного и минерального обмена при остеопорозе»

Ермакова Инна Петровна, доктор медицинских наук, зав. лабораторией ГУНИИ трансплантологии и искусственных органов

Пронченко Инна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГУНИИ трансплантологии и искусственных органов

Разделы «Профилактика падений», «Протекторы бедра»

Зоткин Евгений Германович, доктор медицинских наук, руководитель Городского консультативно-диагностического центра профилактики остеопороза, Санкт-Петербург

Раздел «Бисфосфонаты»

Торопцова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Центра профилактики остеопороза Минздравсоцразвития РФ отдела эпидемиологии и генетики ревматических заболеваний ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Баранова Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета Росздрава Минздравсоцразвития России

Аникин Сергей Германович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центра профилактики остеопороза Минздравсоцразвития РФ отдела эпидемиологии и генетики ревматических заболеваний ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Разделы «Кальцитонин», «Кальций и витамин D»

Марченкова Лариса Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Крюкова Ирина Викторовна, ассистент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Раздел «Заместительная гормональная терапия»

Зазерская Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Коновалова Виктория Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Кузнецова Любовь Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Сметник Вера Петровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Юренева Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Разделы «Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов», «Паратиреоидный гормон», «Стронция ранелат»

Белая Жанна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Рожинская Людмила Яковлевна, доктор медицинских наук, заведующий отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Раздел «Глюкокортикоидный остеопороз»

Баранова Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ГОУ «ВПО Российского государственного медицинского университета Росздрава Минздравсоцразвития РФ»

Дыдыкина Ирина Степановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории по изучению безопасности антиревматической терапии ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Раздел «Остеопороз у мужчин»

Составлен и обобщён **Л.П. Евстигнеевой** на основе данных, представленных другими разработчиками

Приложение «Формулировка диагноза остеопороза»

Рожинская Людмила Яковлевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

В поиске литературы в системе PubMed/Medline принимали участие:

Вязьменова Марина Валерьевна, клинический ординатор Комитета по здравоохранению администрации г. Санкт-Петербурга

Коваль Алексей Михайлович, клинический ординатор кафедры семейной медицины Уральской государственной медицинской академии

Назарова Анна Владимировна, аспирант кафедры терапии ФПК ГОУ «ВПО Ярославской государственной медицинской академии Росздрава Минздравсоцразвития РФ»

Ростомян Лилия Грантовна, аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

Сафонова Юлия Александровна, ассистент кафедры сестринского дела и социальной работы Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Сосунова Наталья Вячеславовна, клинический ординатор отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ»

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГКД — годовая кумулятивная доза
ДИ — доверительный интервал
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды
ИМТ — индекс массы тела
ККТ — количественная компьютерная томография
КУС — костная ультрасонометрия
МПА — медроксипрогестерона ацетат
МПК — минеральная плотность костной ткани
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОП — остеопороз
ОР — относительный риск
ОШ — отношение шансов
РКИ — рандомизированные клинические испытания
СГК — системные глюкокортикоиды
ЧБНЛ — число больных, которых необходимо пролечить для того, чтобы предупредить 1 случай клинического исхода
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких
CEE — конъюгированные эквин-эстрогены
DXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ES — размер эффекта

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз — заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности кости и качество кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация) [25].

Остеопороз в России, как и во всём мире, представляет одну из важнейших проблем здравоохранения, поскольку частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше в соответствии с критериями ВОЗ остеопороз в России выявляется у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины [1]. Это означает, что остеопорозом в России больны более 10 млн человек. Аналогичные показатели распространённости остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [17–19, 21, 22].

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами позвонков и костей периферического скелета, обусловливающими значительный подъём заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста и, соответственно, большие материальные затраты в области здравоохранения. Среди городского населения России у 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше отмечается по крайней мере один клинически выраженный перелом [2].

Как показали эпидемиологические исследования, частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди населения в возрасте 50 лет и старше в России составляет в среднем 105,9 на 100 000 населения того же возраста (78,8 у мужчин и 122,5 среди женщин); частота переломов дистального отдела предплечья — 426,2 (201,1 среди мужчин и 563,8 среди женщин). Частота переломов проксимального отдела бедренной кости в России существенно ниже аналогичных показателей большинства стран Западной Европы и приближается к показателям ряда стран Восточной Европы и Азии [20]. Частота переломов дистального отдела предплечья превышает аналогичные показатели стран Западной Европы (особенно у женщин), приближаясь к частоте, отмеченной в Скандинавских странах [23, 24]. В России имеются лишь единичные исследования частоты переломов позвонков. Распространённость их колеблется у мужчин от 7,2 до 12%, у женщин от 7 до 16% [1, 3, 9]. Частота остеопоротических переломов значимо повышается с возрастом, а частота переломов проксимального отдела бедренной кости растёт экспоненциально.

Наиболее тяжёлые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости. Так, смертность в течение первого года после перелома в различных городах России колебалась от 30,8 до 35,1%, причём из выживших 78% спустя год и 65,5% после двух лет нуждаются в постоянном уходе [11]. Несмотря на различия в системах организации медицинской помощи, цены на лечение остеопоротических переломов в развитых странах приблизительно одинаковы, но существенно отличаются от стоимости лечения в России. Так, стоимость года лечения перелома бедра с включением госпитального периода и последующей реабилитацией в Бельгии составляет 15 тыс. евро, в Великобритании — 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде — 26,5 тыс. канадских долларов. Стоимость только стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000 г. (Ярославль) составила 1 166 765 рублей в год [6, 14].

Большие успехи клинической медицины за последние годы в области лечения остеопороза привели к разработке и широкому внедрению современных принципов диагностики и лечения заболевания. Хорошо очерчены факторы риска, что позволяет грамотно проводить профилактические мероприятия. Хотя остеопоротические переломы — главная причина заболеваемости, инвалидности и смертности, профилактика их возможна и необходима.

Всё это послужило причиной, побудившей Российскую ассоциацию по остеопорозу к разработке национальных клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению остеопороза.

Клинические рекомендации предназначены для врачей общей практики, терапевтов, ревматологов, эндокринологов, травматологов, гинекологов и врачей других специальностей, занимающихся диагностикой и ведением больных остеопорозом.

Цели клинических рекомендаций:

1. Улучшить диагностику остеопороза в группах риска.
2. Увеличить число больных остеопорозом, получающих адекватное лечение.
3. Увеличить число пациентов, которым при визите к врачу оцениваются факторы риска остеопороза и с которыми обсуждаются вопросы профилактики заболевания.

Категория пациентов, к которым применимы данные клинические рекомендации, — пациенты с остеопорозом или имеющие факторы риска его развития.

Апробация клинических рекомендаций организуется Российской ассоциацией по остеопорозу на базе региональных центров остеопороза, расположенных в крупных городах Российской Федерации. Апробация будет осуществляться в течение двух лет с последующим обобщением полученного опыта.

Список литературы

1. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространённость переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 1997. — № 3. — С. 20–27.
2. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 2. — С. 2–6.
3. Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Кузьмина Л.И., Кузнецова Е.В., Пивень А.И., Кузнецова Н.Л. Эпидемиология переломов позвоночника и периферических костей в старших возрастных группах жителей г. Екатеринбурга // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 2. — С. 2–4.
4. Аникин С.Г., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Частота переломов проксимального отдела бедра среди жителей г. Электросталь (ретроспективное эпидемиологическое исследование) // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 2. — С. 5–7.
5. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. и др. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 3. — С. 2–6.
6. Ершова О.Б., Семёнова О.В., Дегтярёв А.А. Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 1. — С. 9–10.
7. Цейтлин О.Я. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди жителей г. Новокуйбышевска // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 1. — С. 11–14.
8. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А. Ретроспективное изучение частоты переломов проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья среди жителей Иркутской области // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 4. — С. 5–8.
9. Евстигнеева Л.П., Лесняк О.М., Пивень А.И. Эпидемиология остеопоротических переломов позвоночника по данным рентгеноморфометрического анализа среди популяционной выборки жителей г. Екатеринбурга 50 лет и старше // Остеопороз и остеопатии. — 2001. — № 2. — 2–6.
10. Цейтлин О.Я., Вербовой А.Ф. Распространённость переломов проксимального отдела бедренной кости в группе повышенного риска в г. Чапаевске // Остеопороз и остеопатии. — 2001. — № 2. — С. 7–8.
11. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдалённые исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // Остеопороз и остеопатии. — 2002. — № 1. — С. 8–11.
12. Михайлов Е.Е. Проспективное изучение частоты новых переломов костей периферического скелета в популяционной выборке лиц старших возрастных групп // Остеопороз и остеопатии. — 2002. — № 3. — С. 2–5.
13. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов // В кн. «Руководство по остеопорозу». — М.: Бином, 2003. — С. 10–53.
14. Лесняк О.М. Фармакоэкономика средств профилактики и лечения остеопороза // В кн. «Руководство по остеопорозу». — М.: Бином, 2003. — С. 469–481.
15. Михайлов Е.Е., Меньшикова Л.В., Ершова О.Б. Эпидемиология остеопороза и переломов в России // Приложение к журналу «Остеопороз и остеопатии». — Материалы Российского конгресса по остеопорозу. — М., 20–22 октября 2003. — С. 44.
16. Комиссаров А.Н., Пальшин Г.А., Родионова С.С. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди жителей г. Якутска // Остеопороз и остеопатии. — 2004. — № 1. — С. 2–3.
17. Ahmed A.I.H., Blake G.M., Rymer J.M., Fogelman I. Screening for osteopenia and osteoporosis: Do accepted normal ranges lead too overdiagnosis? // Osteoporosis Int. — 1997. —N 7. — P. 432–438.
18. Bauer D.C., Gluer C.C., Cauley J.A. et al. Broadband ultrasound attention predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // Arch. Inter. Med. — 1997. — № 157. — P. 629–634.
19. Branco J.C., Briosa A., Tavares V., Arriano B. Epidemiology of osteoporosis in an Inland district of Portugal // Osteoporosis Int. — 1996. — 6 (Suppl 1). — P. 109.

20. Johnell O., Gulberg B., Allander E. et al. The Apparent Incidence of Hip Fracture in Europe: A Study of National Register Sources // Osteoporosis Int. — 1992. — № 2. — P. 298–302.

21. Low S.L., Goh C.H., DasDe S. et al. Ethnic differences in bone density and hip axis length in Singapore // Osteoporosis Int. — 2000. — 11 (Suppl 2). — P. S75.

22. Varenna M., Binelli L., Zucchi F. et al. Prevalence of osteoporosis by educational level in cohort of postmenopausal women // Osteoporosis Int. — 1999. — № 9. — P. 236–241.

23. Melton L.J. III, Amadio P.C., Crowson C.S., O'Fallon W.M. Long-term trends in the incidence of distal forearm fractures // Osteoporosis Int. — 1998. — № 8. — P. 341–348.

24. O'Neill T.W., Cooper C., Finn J.D. et al. Incidence of distal forearm fracture in British men and women // Osteoporosis Int. — 2002. — № 12. — P. 555–558.

25. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. — JAMA, 2000. — № 287. — 785–795.

1. Диагностика остеопороза

1.1. ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА И ПЕРЕЛОМОВ

При остеопорозе (ОП) нет характерной, в том числе ранней, клиники, кроме уже развившихся переломов. В связи с этим знание и учёт факторов риска при диагностике, организации профилактики ОП и определении тактики ведения пациента приобретают особое значение. В существующих клинических рекомендациях [1–6, 9] утверждается, что следует выделять факторы риска, ассоциирующиеся с ОП, и факторы риска переломов костей, поскольку они могут различаться. ОП — только один из факторов риска переломов костей [2]. Для оценки этого риска приоритет в обследовании пациентов должен быть отдан изучению риска падений и переломов [1, 2].

Ведущие факторы риска

Проведённый поиск и последующий анализ опубликованных за последние годы работ выявил определённые факторы, ассоциирующиеся с развитием ОП и обусловленными им переломами, различающиеся по уровню доказательности.

Уровень доказательности А

Предшествующие переломы и возраст относятся к предикторам переломов, вне зависимости от минеральной плотности костной ткани (МПК) [5].

Предшествующие переломы. Наличие предшествующих переломов в анамнезе, произошедших при минимальной травме, — наиболее значимый фактор риска ОП и остеопоротических переломов, имеющий даже большее значение, чем МПК [6]. Малотравматичными переломами считаются переломы, произошедшие спонтанно или при падении с высоты собственного роста или ниже, а также в ситуации, когда у пациента на рентгенограмме выявлен компрессионный перелом позвон-

ка, независимо от того, выявляются симптомы компрессии или нет. У людей с переломом любой локализации риск последующего перелома в 2,2 раза выше, чем без предшествующего перелома [1]. Для прогноза имеют значение количество и локализация переломов. Так, предшествующие переломы позвонков увеличивают риск последующих переломов более чем в 4 раза, а также становятся предикторами переломов других локализаций, в том числе шейки бедра. Наряду с этим переломы предплечья могут предшествовать переломам позвонков и бедра, а предыдущие переломы бедра увеличивают риск последующих переломов данной локализации [1].

Возраст. Снижение МПК начинается с возраста 45–50 лет, но значимое увеличение риска ОП ассоциируется с возрастом 65 лет и старше [1]. Следовательно, возраст 65 лет и старше следует учитывать как предиктор переломов костей [2, 3]. Следует отметить, что даже такой фактор, как низкая МПК, соотносится с возрастом. Например, у 75-летнего человека с низкой МПК риск развития ОП достоверно выше, чем у 55-летнего с такой же МПК [3].

Низкая МПК. Низкая МПК — один из наиболее значимых факторов риска ОП [1–4] (см. раздел, посвящённый денситометрии).

Пол. Женщины имеют более высокий риск развития ОП. Это связано с особенностями гормонального статуса, а также с меньшими размерами костей и меньшей общей костной массой [1, 2]. Кроме того, женщины теряют костную массу быстрее и в большем количестве в связи с менопаузой и большей продолжительностью жизни [2]. Так, потеря костной массы у женщин составляет 0,86–1,21% в год в разных участках скелета, в то время как у лиц мужского пола только 0,04–0,90% [1]. При этом женский пол можно отнести к факторам риска как ОП, так и переломов костей (проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья) в связи с «худшей» геометрией соответствующих участков скелета у женщин. Например, у мужчин шейка бедра короче, а шеечно-диафизарный угол больше. Однако ОП — значимая проблема и для мужчин [2].

Наследственность (семейный анамнез остеопороза). У людей с семейным анамнезом остеопороза наблюдается более низкая МПК [1–4]. Считается, что это связано с низким пиком костной массы в таких семьях [3]. При этом семейный анамнез включает не только диагноз остеопороза, но и наличие кифоза и перелома при минимальной травме у родственников (матери [1], отца и сестер [2]) в возрасте после 45–50 лет [2, 9]. Метаанализ 2004 г. [10], выполненный с включением 7 проспективных когортных популяционных исследований (34 928 пациентов), доказал взаимосвязь наличия анамнеза переломов у родителей с повышенным риском

у пробанда любых переломов (ОР=1,17, 95%, ДИ 1,07; 1,28), переломов на фоне остеопороза (ОР=1,18, 95%, ДИ 1,06; 1,31) и переломов бедра (ОР=1,49, 95%, ДИ 1,17; 1,89). При наличии перелома проксимального отдела бедра у родителей риск переломов возрастает ещё больше (риск остеопоротических переломов ОР=1,54, 95%, ДИ 1,25;1,88, риск переломов бедра ОР=2,27, 95%, ДИ 1,47; 3,49).

Масса тела. Низкая масса или низкий индекс массы тела (ИМТ) — индикатор низкой МПК [2] и предиктор переломов, в частности, шейки бедра [49]. Низким считается ИМТ<20 кг/м^2, а низкой массой тела — менее 57 кг [3, 6]. Имеет значение и потеря массы тела более 10% от массы в возрасте старше 25 лет [1].

Гипогонадизм. К факторам, ассоциирующимся с развитием остеопороза, относится и дефицит половых гормонов как у женщин, так и у мужчин. Женщины с ранней (до 40–45 лет) менопаузой имеют более высокий риск остеопороза [2, 9]. Особенно высок риск остеопороза у женщин после хирургической менопаузы (гистерэктомия или овариэктомия) [9]. При этом использование гормонзаместительной терапии эстрогенами (применяемой не по поводу остеопороза) ассоциируется с более высоким уровнем МПК [2]. У пременопаузальных женщин фактор риска — аменорея более года [9]. Ассоциации других репродуктивных факторов (количество беременностей, наличие и длительность лактации) с остеопорозом не получено.

Курение. Курение отнесено к значимым факторам риска развития остеопороза [2, 3]. МПК у курильщиков в 1,5–2 раза ниже, чем у некурящих. Курящие женщины достоверно больше подвержены риску переломов бедра, чем некурящие [2]. Вместе с тем механизм этого не до конца ясен; выявлено влияние на ремоделирование костной ткани количества выкуренных сигарет (курения более пачки сигарет в день) [3]: курение повышает активность костной резорбции, снижает всасывание кальция в кишечнике [5]. Метаанализ 2005 г., включивший 10 проспективных исследований (59 232 пациента), показал [11], что у курящих пациентов повышен риск переломов любых локализаций (ОР=1,25, 95%, ДИ 1,15; 1,36), особенно переломов бедра (ОР=1,84, 95%, ДИ 1,52; 2,22). Риск любых переломов, кроме проксимального отдела бедра, выше у курящих мужчин. Курение в анамнезе также ассоциируется с повышенным риском переломов, однако он меньше, чем при текущем курении (переломы любых локализаций ОР=1,19, 95%, ДИ 1,12; 1,27, переломы бедра ОР=1,38, 95%, ДИ 1,15; 1,65).

Потребление кальция. Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей, уменьшает риск переломов [3]. Положительное

воздействие на состояние костной ткани оказывает как дополнительное потребление кальция с продуктами питания, так и медикаментозная поддержка препаратами кальция.

В ряде источников отмечена достоверная связь употребления молока и более высокой МПК у пременопаузальных женщин в возрасте 45–49 лет [1–3]. Однако проведённый метаанализ [12], оценивающий риск переломов в зависимости от количества потребляемого молока и включивший в себя 6 проспективных когортных сравнительных исследований (39 56-3 больных), не выявил достоверной взаимосвязи этого фактора с риском возникновения переломов у мужчин и женщин. Проведённые исследования взаимосвязи потребления кальция и состояния костной ткани показали, что кальций замедляет возрастзависимую потерю костной ткани (уровень доказательности B). Кальций может снизить риск переломов костей (уровень доказательности C).

Адекватное потребление кальция необходимо на протяжении всей жизни [3]. В целом абсорбция кальция сходна для разных продуктов питания, но хуже кальций усваивается из продуктов, богатых щавелевой кислотой, за исключением соевых бобов [3]. В табл. 1-1 приводятся нормы рекомендуемого потребления кальция для лиц различного пола и возраста.

Таблица 1-1. Рекомендованные нормы потребления кальция у лиц различного пола и возраста

Группа	Рекомендуемая норма кальция, мг	Уровень доказательности
4–8 лет	800	B
9–18 лет	1300	B
19–50 лет Мужчины Пременопаузальные женщины	 1000 1000	 C A
Старше 50 лет Мужчины Женщины в постменопаузе	 1500 1500	 C A
Беременность или лактация: женщины 18–50 лет	1000–1500	A

Ниже приводятся данные о содержании кальция в различных продуктах питания (табл. 1-2). Необходимо употреблять с пищей такое количество кальция, чтобы покрывать рекомендуемую суточную норму, что поможет предотвратить потерю кальция из костей [2]. Наиболее богаты кальцием молоко и молочные продукты. Белый хлеб, сардины также хороший источник кальция [2]. Сливочное масло, сливки и мягкие сорта сыра бедны кальцием [2].

Таблица 1-2. Содержание кальция в различных продуктах питания (мг кальция на 100 г продукта)

Продукт питания	Кальций, мг
Молоко пастеризованное (1,5%, 2,5%, 3,2%)	120
Сметана 20% жирности	86
Кефир жирный	120
Кефир нежирный	126
Творог жирный	150
Творог 5% жирности	164
Йогурт (1,5%, 6%)	124
Молоко сгущённое с сахаром	304
Сыр голландский, российский	1000
Сыр костромской	900
Брынза из коровьего молока	530
Плавленый сыр	760
Мороженое пломбир	159
Шпроты в масле (консервы)	300
Лещ в томатном соусе (консервы)	424
Судак в томатном соусе (консервы)	507
Горбуша в томатном соусе (консервы)	340
Рыба свежая — лещ	25
Рыба свежая — сельдь атлантическая	60
Рыба свежая — минтай	40
Морковь	46
Капуста белокочанная	48
Петрушка (зелень)	245

Окончание табл. 1-2

Продукт питания	Кальций, мг
Салат листовой	77
Свёкла	37
Кунжут	1474
Миндаль	273
Семена подсолнечника	367
Халва тахинная	824
Молочный шоколад	199
Смородина чёрная	36
Малина	40
Апельсин	34
Крупа овсяная	64
Крупа гречневая	70
Рис	40
Фасоль	150
Хлеб пшеничный	37
Хлеб ржаной	44
Абрикосы сушёные	166
Изюм	80
Яйцо	55

Источники:

1. Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник / Под ред. И.М. Скурихина. — М., 2002.
2. Теплов В.И., Боряев В.Е. Физиология питания: Учебное пособие. — М., 2006.

Для того чтобы рассчитать суточное потребление кальция с пищей, можно использовать следующую формулу:

$$\text{Суточное потребление кальция (мг)} = \text{кальций молочных продуктов (мг)} + 350 \text{ мг}.$$

Назначение кальция в виде лекарственных препаратов рекомендуется в случае невозможности достичь необходимого потребления кальция путём использования лишь диетических мероприятий.

Витамин D. Дефицит витамина D — фактор риска остеопороза [1]. Витамин D необходим для обеспечения абсорбции кальция и обменных процессов в костной ткани. С увеличением возраста отмечается снижение уровня 1,25(OH)D в сыворотке крови, обусловленное снижением функции почек, сокращением времени пребывания на солнце и уменьшением способности кожи к выработке витамина D. Недостаточность или дефицит витамина D обусловливают вторичный гиперпаратиреоз, который в свою очередь ведёт к ускорению костного метаболизма.

В табл. 1-3 приводятся нормы потребления с пищей витамина D в зависимости от возраста.

Таблица 1-3. Рекомендованные нормы потребления витамина D у лиц различного пола и возраста

Группа	Рекомендуемая норма потребления, МЕ	Уровень доказательности
Лица моложе 50 лет	400	D
Лица старше 50 лет	800	A
Беременность или лактация у женщин старше 18 лет	400	D

Витамин D содержится в рыбьем жире, масле из рыбы, некоторых овощах, цельном (жирном) молоке, злаках, хлебе [3, 4]. В табл. 1-4 приводятся данные о содержании витамина D в различных продуктах.

Таблица 1-4. Содержание витамина D в различных продуктах питания (МЕ)

Продукт питания	Витамин Д
Цельное молоко (1 стакан)	98
Масло сливочное (20 г)	10
Маргарин (20 г)	60
Лосось (приготовленный) (120 г)	360
Сардины в масле (120 г)	270
Атлантическая сельдь (120 г)	680
Масло печени трески (1 столовая ложка)	1360

Окончание табл. 1-4

Продукт питания	Витамин Д
Тушёная говяжья печень (120 г)	12–30
Яйцо (желток)	25

Злоупотребление алкоголем. Влияние алкоголя на остеогенез связано с его прямым антипролиферативным эффектом на остеобласты [5]. Приводятся данные об изменении уровней паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D на фоне приёма различных доз алкоголя [3], нарушении абсорбции кальция и витамина D. Кроме того, при злоупотреблении алкоголем повышается склонность к падениям, а значит, возрастает риск переломов костей.

Фактор риска остеопороза и переломов — потребление более 36 мл в пересчёте на чистый этанол [9]. Три проспективных когортных исследования [13], включивших 5939 мужчин и 11 032 женщины, не выявили достоверного повышения риска переломов при приёме алкоголя до 2 единиц в день, что составляет 20 мл неразбавленного этилового спирта. Употребление большего количества алкоголя приводит к повышению риска любых переломов (ОР=1,23, 95%, ДИ 1,06; 1,43), любых остеопоротических переломов (ОР=1,38, 95%, ДИ 1,16; 1,65) и переломов бедра (ОР=1,68, 95%, ДИ 1,19; 2,36).

Уровень доказательности В

Физическая активность. Регулярные физические упражнения полезны в любом возрасте. Однако до сих пор не ясны тип и оптимальный возраст физической активности, оказывающие положительное влияние на костную ткань [3]. Существует связь между физической нагрузкой и более высоким уровнем МПК в юношеском возрасте. Отсутствие постоянной физической нагрузки может приводить к потере костной ткани. Ряд метаанализов показал, что спортсмены имеют на 25% более высокую МПК, чем люди с обычной физической активностью, а последние — на 30% выше, чем люди с низкой физической активностью [5].

Иммобилизация. Данный фактор созвучен с низкой физической активностью. Показано, что в результате длительной прикованности к постели (более 2 мес), также как и в невесомости, происходит потеря 0,3%–0,4% костной массы ежемесячно. При этом уменьшается и мышечная масса. Поэтому длительная иммобилизация может быть фактором риска как остеопороза, так и переломов костей. Пользование инвалидным креслом более 12 мес также фактор риска остеопороза [5].

Раса. Афро-карибские женщины имеют более высокую МПК, чем белые (европеоидной расы) женщины во всех возрастных группах, что связано с более высоким пиком костной массы и меньшей скоростью её потери. Доказано, что риск развития остеопороза у женщин европеоидной расы в 2,5 раза выше [2].

Время с момента предыдущего перелома. Риск повторного перелома повышается, если с момента предыдущего прошло менее 5 лет (HR=1,8, 95%, ДИ 1,3; 2,7) [7, 8].

Ассоциация различных заболеваний с риском развития остеопороза

В последние годы выполнено большое количество метаанализов, систематических обзоров и крупных проспективных когортных исследований по оценке влияния различных заболеваний на риск развития остеопоротических переломов. Среди заболеваний, увеличивающих риск развития остеопороза, следующие:

- сахарный диабет 2-го типа — повышает риск развития переломов бедра как у мужчин, так и у женщин (уровень доказательности А) [16];
- ревматоидный артрит (уровень доказательности А) [48];
- целиакия — повышает риск развития переломов (ОР=1,43, 95%, ДИ 1,15–1,78, p<0,00001) (уровень доказательности А) [17];
- хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) (уровень доказательности С) [18–25];
- трансплантация неполых органов (печень, лёгкие, сердце, почки, костный мозг). Скорость потери костной ткани может достигать 10% в первый год после трансплантации, особенно при трансплантации печени и почек. При этом риск развития остеопороза и переломов постоянно повышается в первые 2–3 года (уровень доказательности С) [6].

В существующих клинических рекомендациях все другие заболевания приводятся с уровнем доказательности С:

- заболевания эндокринной системы (болезнь и синдром Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, гипогонадизм, инсулинозависимый сахарный диабет);
- ревматические заболевания (системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит);
- заболевания органов пищеварения (состояние после резекции желудка, мальабсорбция, хронические заболевания печени);

- заболевания почек (хроническая почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони);
- заболевания крови (миеломная болезнь, талассемия, системный мастоцитоз, лейкозы и лимфомы);
- генетические нарушения (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса–Данло (несовершенный десмогенез), гомоцистинурия и лизинурия);
- хронические обструктивные заболевания лёгких.

Приём некоторых медикаментов как фактор риска остеопороза

Получены данные о влиянии некоторых лекарственных препаратов на риск развития остеопороза и переломов.

- Глюкокортикоиды (ГК). Системный приём ГК более 3 мес — один из ключевых факторов риска остеопороза [1] (уровень доказательности А) (см. раздел «Глюкокортикоидный остеопороз»).
- Психотропные препараты — длительное употребление бензодиазепинов, антиконвульсантов, антидепрессантов, небарбитуровых и барбитуровых антиэпилептических препаратов, антипсихотиков, гипнотиков, опиоидов, морфина, неспецифических психотропных лекарственных препаратов тоже фактор риска остеопороза [6, 27, 28] (уровень доказательности В).
- Бета-блокаторы — лечение β-блокаторами ассоциировалось с повышением риска переломов (ОР=3,3, 95%, ДИ 1,1; 9,4), особенно при длительности лечения ими более 8 лет (ОР=5,3, 95%, ДИ 1,1; 26,3) [31] (уровень доказательности В).

Дополнительные факторы риска, способствующие риску развития вторичного остеопороза, приведены в «Классификации остеопороза» (см. приложение 1).

Другие факторы риска

Кроме того, есть ряд других факторов, оцениваемых в связи с остеопорозом и переломами.

- Снижение клиренса креатинина. В проспективном исследовании [33] у 1713 пациентов, проживающих в домах-интернатах, была выявлена взаимосвязь между клиренсом креатинина и МПК шейки бедра ($p<0,01$), однако взаимосвязи с переломами получено не было. В другом исследовании, в которое были включены 5313 пациентов [34], снижение клиренса креатинина менее 65 мл/мин ассоциировалось с повышением риска переломов бедра, лучевой кости, позвонков и переломов позвонков, ассоциированных с падениями (уровень доказательности В).
- Снижение клубочковой фильтрации. Крупное проспективное когортное исследование среди 33 092 мужчин в возрасте 50–90 лет показало, что снижение клубочковой фильтрации от 15 до 29 мл/мин/1,73 м^2 значительно повышает риск переломов бедра (ОР=3,98, 95%, ДИ 2,25–7,74), который близок к таковому у пациентов на гемодиализе [35] (уровень доказательности В).
- Концентрация гомоцистеина в плазме крови. Проспективное исследование [39] Hordaland Homocysteine Study, включившее 2639 женщин и 2127 мужчин в возрасте 65–67 лет, выявило повышение риска переломов бедра у пациентов с высоким уровнем гомоцистеина (⩾15 μM) по сравнению с низким уровнем (<9,0 μM). Другое исследование [40] также показало взаимосвязь повышенного уровня гомоцистеина с риском развития остеопоротических переломов (уровень доказательности В).
- Концентрация фолатов в плазме крови. В том же исследовании [39] было выявлено, что у женщин с низким уровнем (<2,9 nM) по сравнению с высоким уровнем (⩾6,6 nM) отмечалось повышение риска переломов бедра (уровень доказательности В).
- Геометрия проксимального отдела бедренной кости как фактор риска переломов этой области (уровень доказательности С). Целый ряд проведённых исследований показал, что больные, перенёсшие перелом проксимального отдела бедренной кости, имеют больший шеечно-диафизарный угол, более длинную ось шейки бедра и больший диаметр шейки [36, 37].
- Кифоз грудного отдела позвоночника. В проспективном 14-летнем исследовании у лиц старше 60 лет было показано, что кифоз грудного отдела позвоночника — независимый фактор риска любых переломов и переломов шейки бедра [38] (уровень доказательности С).

Факторы риска падений

Отдельно следует отметить такой фактор, как склонность к падениям. Падение увеличивает риск перелома (уровень доказательности А). Большинство переломов проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья возникает вследствие падений [5]. Падения — независимый фактор риска переломов [42].

Выявлено достаточно много факторов, связанных с риском падений.

- **Немощность** (слабость, невозможность подняться со стула без посторонней помощи) (уровень доказательности А) [6].
- **Снижение физической активности** (медленное вставание, низкая скорость ходьбы, снижение силы четырёхглавой мышцы бедра) (уровень доказательности А) [5].
- **Нарушение зрения** [3, 4, 6]. Было проведено многоцентровое проспективное когортное исследование с включением 9704 женщин в возрасте 65 лет и старше [43] для изучения влияния различных нарушений зрения на смертность вследствие переломов, в результате которого были получены данные, что нарушение контрастного восприятия ассоциируется с более высокой смертностью (уровень доказательности В).
- **Концентрация фолатов в плазме крови.** У женщин с низким их уровнем (<2,9 nM) по сравнению с высоким уровнем (⩾6,6 nM) отмечалось повышение риска переломов бедра [39] (уровень доказательности В).
- **Нарушение сна.** Шестилетнее когортное исследование (8101 женщина в возрасте 69 лет и старше, проживающие в интернатах) [47] выявило, что пациенты, отмечавшие дремоту днём, имели больше риск падений и переломов бедра. Те, кто спит как минимум 10 ч в день, имеют больше риск внепозвоночных переломов по сравнению с теми, кто спит 8–9 ч (уровень доказательности В).
- **Низкая МПК и низкий ИМТ** — факторы риска переломов вследствие падений. Большинство переломов происходят при падении из неправильного (неудобного) положения и/или при падении на бок (латерально) с непосредственным воздействием на проксимальный отдел бедра (уровень доказательности С) [6].

Кроме того, к факторам риска падений относятся вестибулярные расстройства, использование некоторых медикаментов, влияющих на неврологический статус, снижение слуха, деменция, падения в прошлом [3, 4] (уровень доказательности С).

Предупреждение падений уменьшает число переломов, поэтому модификация перечисленных факторов риска может быть эффективным способом предупреждения переломов.

Следует подчеркнуть, что сочетание нескольких факторов риска остеопороза и переломов имеет кумулятивный эффект. Например, если у пациента низкая МПК, а в анамнезе были переломы, связанные с минимальной травмой, или пациент старше 65 лет и у него низкая МПК, то риск остеопоротических переломов значительно возрастает и данный пациент требует первоочередного назначения соответствующей терапии (уровень доказательности А).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные факторы риска остеопороза и переломов костей: ■ предшествующие переломы (А); ■ возраст старше 65 лет (А); ■ низкая МПК (А); ■ женский пол (А); ■ ИМТ<20 кг/м^2 и/или вес <57 кг (А); ■ склонность к падениям (А); ■ наследственность (семейный анамнез остеопороза) (А); ■ системный приём ГК более 3 мес (А); ■ гипогонадизм у мужчин и женщин (А); ■ курение (А); ■ недостаточное потребление кальция (А); ■ дефицит витамина D (А); ■ злоупотребление алкоголем (А); ■ сахарный диабет 2-го типа (А); ■ ревматоидный артрит (А); ■ целиакия (А); ■ низкая физическая активность (В); ■ длительная иммобилизация (В); ■ белая (европеоидная) раса (В); ■ период времени до 5 лет с момента предыдущего перелома (В); ■ снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации (В)
Падения — независимый фактор риска переломов. Предупреждение падений уменьшает число переломов (А). Основные факторы риска падений: немощность (А), низкая физическая активность (А), нарушения зрения (В), снижение клиренса креатинина (В), нарушения сна (В)
Сочетание у одного пациента нескольких факторов риска остеопороза и переломов имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск возрастает (А)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика и ведение больных остеопорозом
Наличие у пациента факторов риска остеопороза и ассоциированных с ним переломов следует учитывать при постановке диагноза остеопороза (А)
Рекомендуется наибольшее внимание при диагностике остеопороза и определении тактики лечения обращать на наличие у пациента остеопоротических (малотравматичных) переломов в анамнезе (А)

При организации лечения пациента с остеопорозом следует уделять внимание снижению влияния факторов риска заболевания (A)
Необходимо выявлять пациентов старшего возраста, склонных к падению, и воздействовать на факторы риска падений с целью предупреждения переломов (A)
Первичная профилактика остеопороза
Оценку факторов риска остеопороза необходимо проводить при клиническом обследовании всех лиц 50 лет и старше, а также пациентов с заболеваниями и состояниями, которые могут привести к снижению костной массы (D)
Первичная профилактика остеопороза должна включать консультирование по вопросам питания, физической активности, отказа от вредных привычек (A)
Женщинам и мужчинам с низким индексом массы тела необходимо рекомендовать иметь нормальный вес (20–25 кг/м^2) (A)
Каждому пациенту, имеющему факторы риска остеопороза, необходимо произвести оценку количества кальция, поступающего с пищей, и в случае недостатка рекомендовать изменения в диете, при невозможности — назначить препараты кальция (A)

Список литературы

1. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. — 2002. — 167 (10 suppl). — P. S1–S34.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. — June 2003. — www.sign.ac.uk (дата последнего посещения 11.10.2004).
3. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 3rd edition. — July 2004. — www.icsi.org (дата последнего посещения 11.10.2004).
4. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. —2003. — Vol. 9. — № 6. — P. 544–564.
5. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th edition, July 2006.
6. University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and Treatment. — July, 2005.
7. Van Geel T.A. et al. Risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 10-year prospective study // Menopause Int. — 2007. — Vol. 13(3). — P. 110–115.
8. Van Geel A.C. Timing and risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 5-years prospective study // BMC Med. — 2006. — Vol. 4. — P. 24.
9. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline for Patients and Families. July 2006.
10. Kanis J.A. et al. A familyhistory of fracture and fracture risk: a meta-analisys // Bone. — 2004. — Vol. 35(5). — P. 1029–1037.
11. Kanis J.A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 155–162.
12. Kanis J.A. et al. A meta-analisys of milk intake and fracture risk: low utilidy for case finding // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 799–804.
13. Kanis J.A. et al. Alcohol intake as a risk factor for fractures // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 737–742.
14. Cawthon P.M. et al. Alcohol Intake and its relationship with bone mineral density, falls, and fracture risk in older men // J. Am. Geriatr. Soc. — 2006. — Vol. 54(11). — P. 1649–1657.
15. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes — a meta-analysis // Osteoporosis Int. — 2007. — № 18. — P. 427–444.
16. Janghorbani M. Systematic review of tyre 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fractures // Am. J. Epidimiol. — 2007. — Vol. 166(5). — P. 495–505.
17. Olmos M. et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in celiac disease // Dig. Liver Dis. — 2008. — Vol. 40(1). — P. 46–53.
18. Siffiledeen J.S. et al. Bones and Crohn's: risk factors associated with low bone mineral density in patients with Crohn's disease // Inflamm Bowel Dis. — 2004, May. — Vol. 10(3). — P. 220–228.
19. Bourges O. et al. Low bone mineral density in children with Crohn's disease // Arch. Pediatr. — 2004, Jul. — Vol. 11(7). — P. 800–806.
20. Miheller P. et al. Osteoporosis associated with inflammatory bowel diseases // Orv. Hetil. — 2004, May 16. — Vol. 145(20). —P. 1045–1051.
21. Harpavat M. et al. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease // J. Clin. Gastroenterol. — 2004, Mar. — Vol. 38(3). — P. 218–224.

22. Scheer K. et al. Bone metabolism in 53 children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease // Klin. Padiatr. — 2004, Mar-Apr. — Vol. 216(2). — P. 62–66.

23. Loftus E.V. Jr. et al. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2003, Nov. — Vol. 1(6). — P. 465–473.

24. Jahnsen J. et al. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a population-based prospective two-year follow-up study // Scand J. Gastroenterol. — 2004, Feb. — Vol. 39(2). — P. 145–153.

25. Van Staa T.P. et al. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture // Gastroenterology. — 2003, Dec. — Vol. 125(6). — P. 1591–1597.

26. Noble C.L. et al. Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in pateints with inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27(7). — P. 588–596.

27. Takkouche B. et al. Psychotropic medications and the risk of fractures: a meta-analysis // Drug. Saf. — 2007. — Vol. 30(2). — P. 171–184.

28. Vestergaard P. et al. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates // J. of Internal Medicine. — 2006. — № 260. — P. 76–87.

29. Toh S. et al. Statins and fractor risk. A systematic review // Pharmacoepidemiol.Drug Saf. — 2007. — Vol. 16(6). — P. 627–640.

30, Bauer C. et al. Use of statins and fracture // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164. — P. 146–152.

31. Rejnmark L. et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers // Calcif. Tissue Int. — 2004. — № 75. — P. 365–372.

32. Barad D. et al. Prior oral contraception and postmenopausal fracture: a Women's Health Initiative observational cohort study // Fertil. Steril. — 2005. — № 84(2). — P. 374–83.

33. Jassal S.K. et al. Measures of renal function, BMD, bone loss and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo Study // J. Bone Miner. Res. — 2007. — № 22(2). — P. 203–210.

34. Dukas L. et al. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factors of falls and fractures // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 1683–1690.

35. Dooley A.C. et al. Increased Risk of hip fracture among men with CKD // Am. J. Kidney Dis. — 2008. — № 51(1). — P. 38–44.

36. Gnudi S. et al. Differences in proximal femur geometry distinguish vertebral from femoral neck fractures in osteoporotic women // The British Journal of Radiology. — 2004. — № 77. — P. 219–223.

37. Szulc P. et al. Structural determinants of hip fracture in elderly women: re-analysis of the data from EPIDOS study // Osteoporosis Int. — 2006. — № 17. — P. 231–236.

38. Nguyen N.D. et al. Risk facrs for fracture in nonosteoporotic men and women // J. Clin. Endocrinol. metab. — 2007. — № 92. — P. 955–962.

39. Gjesdal C.G. et al. Plasma Homocysteine, Folate, and Vitamin B_{12} and the Risk of Hip Fractures: the Hordaland Homocysteine Study // J. Bone Miner. Res. — 2007. — № 22(5). — P. 747–756.

40. Dhonukshe-Rutten R.A.M. et al. Homocysteine and Vitamine B_{12}Status Relate to Bone Turnover Markers, Broadband Ultrasound Attenuation, and Fractures in Healty Elderly People // J. Bone Miner. Res. — 2005. — № 20. — P. 921–929.

41. Von Muhlen D.G. et al. Vitamin D, Parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: a Rancho Bernardo study // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 1721–1726.

42. Nguyen N.D. et al. Risk facrs for fracture in nonosteoporotic men and women // J. Clin. Endocrinol. metab. — 2007. — № 92. — P. 955–962.

43. Pedula K.L. et al. Visual acuity, contrast sensitivity, and mortality in older women: Study of osteoporotic fractures // J. Am. Geriatr. Soc. — 2006. — № 54(12). — P. 1871–1877.

44. Papaioannou A. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 568–578.

45. Moreland J.D. et al. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Geriatr. Soc. — 2004. — № 52. — P. 1121–1129.

46. Dukas L.C. et al. A new significant and indipendent risk factors in elderly men and women: a low creatinine clearence of lee than 65 ml/min // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 332–338.

47. Stone K.L. Self-reported sleep and nap habits and risk of falls and fractures in older women: the study of osteoporotic fractures // J. Am. Geriatr. Soc. — 2006. — № 54(8). — P. 1177–1183.

48. Kanis J.A., Johanson H., Oden A., Johnell O. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk // J. Bone Miner. Res. — 2000. — № 19. — P. 893–899.

49. De Laet C., Kanis J.A., Oden A. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 1330–1338.

1.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Сама по себе низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) не ассоциируется с конкретными клиническими симптомами [1] (уровень доказательности С). Проявление остеопороза — переломы, которые чаще наблюдаются в костях с низкой минеральной плотностью и случаются при минимальном уровне травмы [2]. Перелом при минимальной травме определяется как произошедший спонтанно или при падении с высоты не выше собственного роста человека, то есть на ровной поверхности, включая переломы, развившиеся при таких действиях, как кашель, чихание или резкое движение (например, при открытии форточки), а также ситуации, когда у пациента на рентгенограмме выявлен компрессионный перелом позвонка, независимо от того, выявляются симптомы компрессии или нет [3]. Переломы костей при остеопорозе могут быть любой локализации, однако наиболее типичны переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости (уровень доказательности А). Однако надо учитывать, что не все переломы данных локализаций можно отнести к остеопоротическим. На развитие перелома влияют также геометрия кости, траектория падения и механизм травмы. Данные факторы могут влиять на развитие перелома независимо от МПК или в сочетании с низкой МПК [4]. Перелом бедра — наиболее тяжёлое осложнение остеопороза, поскольку приводит к серьезным медико-социальным и экономическим последствиям.

Переломы костей могут приводить к боли, деформациям и функциональным ограничениям [1]. Переломы позвонков при остеопорозе могут проявляться снижением роста, увеличением грудного кифоза, острой или хронической болью в спине, уменьшением объёма брюшной полости, снижением трудоспособности и способности к самообслуживанию, повышенной смертностью [1]. К настоящему времени описаны клинические симптомы остеопоротических переломов позвонков, позволяющие с той или иной степенью вероятности заподозрить данную патологию и определить показания для проведения рентгенографии позвоночника. Так, снижение роста на 2 см и более за 1–3 года наблюдения позволяет предположить перелом позвонка, произошедший за данный период времени. Снижение роста на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет — повод заподозрить остеопоротические переломы позвонков, случившиеся когда-либо в течение жизни. Для решения вопроса о проведении рентгенографии таким пациентам следует учитывать и другие

проявления остеопороза, а также факторы риска его развития. При снижении роста на 6 см и более по сравнению с ростом в 25 лет рентгенография показана всем пациентам (уровень доказательности В). Заподозрить переломы позвонков можно также при уменьшении расстояния между рёберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев и при появлении расстояния от стены до затылка при измерении роста (уровень доказательности В) [5-11]. Дополнительные симптомы, позволяющие предположить переломы позвонков, — уменьшение количества зубов менее 20 и снижение веса менее 51 кг [5] (уровень доказательности С).

Следует отметить, что боль в спине при переломах позвонков — неспецифичный симптом, а при объективном исследовании не выявлено какого-либо отдельно взятого высокоспецифичного и одновременно чувствительного клинического симптома остеопоротических переломов позвонков. Наиболее специфичные симптомы, связанные с изменением осанки и снижением роста, имеют высокую прогностическую ценность только при выраженных изменениях. Показано, что наибольшее диагностическое значение имеет не один отдельно взятый симптом, а учёт совокупности симптомов, выявленных при клиническом обследовании пациента наряду с оценкой факторов риска и показателями МПК [11, 12]. По данным одних авторов, сочетание 4 факторов (снижение роста по сравнению с ростом в 25 лет, периферические переломы в прошлом, уменьшение расстояния между рёбрами и гребнями подвздошных костей, интенсивность боли), а по данным других авторов, комбинация 6 факторов (возраст, интенсивность боли в спине, локализация боли в грудном отделе позвоночника, острое начало боли, снижение роста, наличие периферических переломов в прошлом) с высокой вероятностью прогнозируют переломы позвонков (уровень доказательности В).

Поскольку переломы позвонков и периферических костей при низком уровне травмы — маркёр и клиническое проявление остеопороза, всё активнее рассматривается вопрос клинической диагностики остеопороза на основании переломов. Известно, что наличие предшествующих переломов в анамнезе, произошедших при отсутствии значимой травмы, то есть при падении с высоты собственного роста или менее, — наиболее значимый фактор риска остеопоротических переломов, имеющий даже большее значение, чем МПК (уровень доказательности А) [13]. В целом, суммируя результаты всех исследований в отношении мужчин и женщин и переломов любой локализации, можно заключить, что у людей с переломом любой локализации риск последующего перелома

в 2,2 раза выше, чем у людей без предшествовавшего перелома [2]. Существуют три гипотезы, объясняющие этот повышенный риск. Во-первых, факторы риска, способствовавшие первому перелому, сохраняются и продолжают действовать. Во-вторых, перелом, особенно конечностей, сопровождается дальнейшей потерей костной массы, что может приводить к повышению риска последующего перелома. Наконец, к развитию перелома могут приводить механические факторы, предрасполагающие как к первому, так и к последующим переломам [3]. С учётом имеющихся данных о большой роли пола и возраста в развитии остеопороза принято, что клинический диагноз остеопороза можно выставить без денситометрического исследования у женщин старше 70 лет, перенёсших перелом вследствие минимальной травмы [3] (уровень доказательности А).

Аналогичные данные имеются относительно переломов позвонков. Эпидемиологические исследования показали, что при переломах позвонков риск последующих переломов костей любых локализаций повышается в 2,8 раза [2, 14]. В связи с этим пациентов с переломами позвонков в результате минимальной травмы рекомендовано рассматривать как пациентов с остеопорозом, даже в том случае, если значения МПК не соответствуют остеопорозу [2] (уровень доказательности А). Подтверждением этому служат результаты лечения женщин, включённых в рандомизированные клинические испытания на основании множественных переломов позвонков без данных денситометрического исследования. Отмечено статистически значимое снижение частоты переломов позвоночника и периферических переломов за 3 года лечения (ЧБНЛ 10–32) [4, 15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сама по себе низкая минеральная плотность костной ткани не ассоциируется с конкретными клиническими симптомами (С)
Основным клиническим проявлением остеопороза служат переломы костей, развившиеся при минимальной травме. Наиболее типичны переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости (А)
Переломы позвонков могут проявляться снижением роста, увеличением грудного кифоза, уменьшением расстояния между рёберными дугами и гребнями подвздошных костей, появлением расстояния между стеной и затылком при измерении роста. Боль в спине при переломах позвонков не имеет специфичных характеристик (В)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Каждого взрослого пациента, перенёсшего перелом при минимальной травме, в том числе перелом позвонка, проксимального отдела бедра или дистального отдела предплечья, необходимо рассматривать как имеющего высокий риск развития переломов и как кандидата на лечение остеопороза (В)
Клинически диагноз остеопороза можно выставить без денситометрического исследования у женщин старше 70 лет, перенёсших перелом вследствие минимальной травмы (А)
Клиническая диагностика остеопоротических переломов позвонков должна быть основана на совокупности симптомов, включая жалобы, анамнез, данные объективного исследования и оценку факторов риска (В)
Пациентов с переломами позвонков, выявленными случайно или развившимися при минимальной травме, надо рассматривать как больных с остеопорозом, даже в том случае, если значения минеральной плотности костной ткани не соответствуют критериям диагноза остеопороза (А)
Снижение роста на 2 см и более за 1–3 года наблюдения и на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет — повод для рентгенографии позвоночника с целью выявления переломов позвонков (В)

Список литературы

1. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. — 2003. — Vol. 9, № 6. — P. 544–564.
2. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. — 2002. — № 167 (10 suppl). — P. S1–S34.
3. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 3rd edition. — July 2006. — www.icsi.org.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. — June 2003. — www.sign.ac.uk (дата последнего посещения 11.10.2004).
5. Green A.D., Colon-Emeric C.S., Bastian L. et al. Does this woman have osteoporosis? // JAMA. — 2004. — № 292 (23). — P. 2890–2900.

6. Siminoski K., Warshawski R.S., Jen H., Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2006. — № 17 (2). — P. 290–296.

7. Siminoski K., Jiang G., Adachi J.D. et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures // Osteoporos. Int. — 2005. — № 16 (4). — P. 403–410.

8. Prince R.L., Devine A., Dick I.M. The clinical utility of measured kyphosis as a predictor of the presence of vertebral deformities // Osteoporos. Int. — 2007. — № 18 (5). — P. 621–627.

9. Leidig-Bruckner G., Minne H.W., Schlaich C. et al. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis // J. Bone Miner. Res. — 1997. — № 12 (4). — P. 663–675.

10. Krege J.H., Siminoski K., Adachi J.D. et al. A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis // Osteoporos. Int. — 2006. — № 17 (3). — P. 379–386.

11. Tobias J.H., Hutchinson A.P., Hunt L.P. et al. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures // Osteoporos. Int. — 2007, Jan. — № 18 (1). — P. 35–43.

12. Roux C., Priol G., Fechtenbaum J. et al. A clinical tool to determine the necessity of spine radiography in postmenopausal women with osteoporosis presenting with back pain // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — № 66 (1). — P. 81–85.

13. University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and Treatment. — July, 2005.

14. Melton L.J.III., Atkinson E.J., Cooper C. et al. Vertebral Fractures Predict Subsequent Fractures // Osteoporos. Int. — 1999. — № 10. — P. 214–221.

15. Haopis S.T., Watts N.B., Genant H.K. et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and on nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group // JAMA. — 1999. — № 282. — P. 1344–1352.

16. Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group // Osteoporosis Int. — 2000. — № 11. — P. 83–91.

1.3. ИЗМЕРЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ

1.3.1. Рентгеновская абсорбциометрия

Для оценки состояния костной ткани в настоящее время используются следующие технологии: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorbtiometry — DXA), количественная компьютерная томография (ККТ). В последнее время также появились методы магнитно-резонансной визуализации и микрокомпьютерная томография, которые в большей степени отражают параметры микроархитектоники и пока имеют ограниченное распространение. Наиболее широкое признание в диагностике остеопороза получила технология DXA, так как на основании многочисленных методов оценки было показано, что распространённость переломов коррелирует с показателями минеральной плотности костной ткани (МПК) в аксиальном скелете: в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей (уровень доказательности А). DXA аксиального скелета проводится с использованием веерной или пучковой технологии, а также пучка в виде узкого веера. Эти методы обеспечивают получение точных и воспроизводимых результатов определения МПК.

Денситометрия аксиального (центрального) скелета — стандартный метод диагностики остеопороза, поскольку во многих исследованиях была доказана эффективность этого метода при оценке риска переломов в основном у белых женщин в фазе постменопаузы, так как первоначально подбор баз данных и групп контроля производился для женщин белой расы (уровень доказательности А). Необходимо отметить, что впоследствии контрольные группы были расширены и для женщин других рас и для мужской популяции, однако базы сравнения неодинаковы у различных производителей денситометрической аппаратуры.

Основные показатели минерализации костной ткани при обследовании методом DXA:

- костный минеральный компонент (bone mineral content, BMC) — показывает количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей, обычно определяется длиной сканирующего пути (г/см);
- минеральная плотность костной ткани (МПК или bone mineral density, BMD) — обычно оценивается количество минерализованной костной ткани на сканируемой площади — (г/см^2).

Трёхпространственное измерение МПК, производимое при ККТ, определяет количество минерализованной костной ткани на объём ко-

сти (г/см^3) и теоретически должно быть лучше двухпространственного определения МПК, однако, согласно клиническим данным, его преимущества незначительны. Имеет значение и большая лучевая нагрузка, получаемая при ККТ, по сравнению с технологией DXA. Наиболее приемлемые для клинической практики показатели основываются на двухпространственном определении МПК (г/см^2), проводимом в DXA.

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Из-за различных методов измерения в зависимости от различной аппаратуры, наиболее приемлемый способ оценки минеральной плотности костной ткани — оценка с использованием Т- и Z-критериев.

Т-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Т-критерий уменьшается параллельно с постепенным снижением костной массы при увеличении возраста обследуемых лиц.

Z-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста.

Определение остеопороза разработано ВОЗ для женщин европеоидной расы и основано на определении МПК в любой точке по Т-критерию [2]. До настоящего времени классификация остеопороза по ВОЗ не пересмотрена после 1994 г., но Международное общество по клинической денситометрии в 2007 г. предложило новую интерпретацию результатов денситометрии по Т- и Z-критериям [8].

Показания для проведения оценки минеральной плотности костей [8, адаптировано]

- Женщины в возрасте 65 лет и старше.
- Женщины в постменопаузе в возрасте до 65 лет с факторами риска переломов.
- Мужчины в возрасте 70 лет и старше.
- Мужчины моложе 70 лет с факторами риска переломов.
- Взрослые, перенёсшие остеопоротические переломы (переломы при низком уровне травмы).
- Взрослые с заболеваниями или состояниями, ассоциирующимися с низкой костной массой или костными потерями.
- Взрослые, принимающие медикаментозные препараты, которые ассоциируются со снижением костной массы или костными потерями.
- Любой пациент, которому планируется лечение остеопороза.
- Любой пациент, которому проводится терапия остеопороза, для оценки эффекта лечения.

Поголовный скрининг всех женщин, находящихся в периоде постменопаузы, экономически нецелесообразен, поскольку он в 2–10 раз превышает стоимость лечения всех остеопоротических переломов (уровень доказательности С). Поэтому наиболее разумная стратегия — селективный скрининг в хорошо очерченных группах риска. Так, было показано, что при скрининге всей популяции женщин в возрасте 50 лет и старше затраты на каждую больную с диагностированным остеопорозом составляют 304€, тогда как скрининг среди женщин в возрасте 60 лет и старше при индексе массы тела (ИМТ) менее 27 кг/м^2 даёт снижение затрат на 39% (185 €) (уровень доказательности С).

Интерпретация результатов исследования минеральной плотности костной ткани (уровень доказательности А)

Нормальными показателями МПК считаются показатели Т-критерия от +2,5 до –1 стандартных отклонений от пиковой костной массы.
Остеопения — показатели Т-критерия от –1 до –2,5 стандартных отклонений.
Остеопороз — показатели Т-критерия –2,5 стандартных отклонений и ниже.
Тяжёлый остеопороз — показатели Т-критерия –2,5 стандартных отклонений и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов.

DXA — наиболее точный метод мониторинга терапии, при этом интервалы между динамическими исследованиями варьируют от 12 до 24 мес. Различные фирмы, производящие денситометры, используют разные базы данных сравнения. Кроме того, существуют различные модификации аппаратов. Это создаёт отдельные проблемы при динамической оценке больных. Внедрение международных стандартов во все денситометрические аппараты и единого калибровочного стандарта позволит устранить эту проблему в будущем [2].

Использование двухэнергетической рентгеновской костной абсорбциометрии (DXA) для диагностики остеопороза [7, 8, адаптировано]

- Рекомендуется использовать унифицированную нормативную базу данных Национального обзорного исследования по здоровью и питанию III (NHANES III), разработанную для женщин и мужчин европеоидной расы, для женщин и мужчин других этнических групп. Международный референсный стандарт диагностики остеопороза в соответствии с критериями ВОЗ составляет –2,5 SD или ниже показателей МПК у белых женщин в возрасте 20–29 лет (по Т-критерию).

- Диагноз остеопороза может устанавливаться женщинам в постменопаузальном периоде и мужчинам в возрасте 50 лет и старше, если показатели Т-критерия в поясничных позвонках (L1–L4), общем показателе для проксимальных отделов бедренных костей или в области шейки бедра составляет –2,5 SD или менее. При определённых обстоятельствах для диагностики остеопороза можно использовать программу «дистальная треть костей предплечья».

DXA поясничного отдела позвоночника (L1–L4)

1. Для измерения МПК необходимо использовать прямую проекцию L1–L4. При этом надо обследовать все доступные позвонки и исключать из исследования позвонки, затронутые локальными структурными изменениями или артефактами, а также если разница между Т-критериями двух соседних позвонков составляет 1 SD.
2. Для диагностики остеопороза можно использовать четыре, три или два поясничных позвонка. Основанная на МПК диагностическая классификация не должна применяться для одного позвонка. Если есть только один поясничный позвонок, доступный для оценки, диагноз должен основываться на данных измерения в других точках скелета.
3. Боковая проекция позвоночника не должна использоваться для диагностики, но может играть определённую роль при мониторинге лечения.

DXA проксимального отдела бедренной кости

1. Для определения МПК и диагностики остеопороза необходимо использовать область шейки бедра и весь проксимальный отдел бедренной кости (Total hip), выбирая для диагноза наименьший показатель Т-критерия. Другие регионы интереса, включая область Варда и большой вертел, не должны использоваться для диагностики.
2. Измерение МПК может быть равноценно проведено на правой или левой бедренной кости. На сегодняшний день нет удовлетворительного подтверждения возможности использования для диагноза среднего значения МПК по двум тазобедренным суставам. Среднее значение МПК по двум тазобедренным суставам может быть использовано для мониторинга, при этом предпочтительной зоной остаётся весь проксимальный отдел бедренных костей (Total Hip).

DXA периферических отделов скелета

1. При отсутствии аксиальных рентгеновских денситометров для диагностики остеопороза можно использовать результаты DXA дистальных отделов костей предплечья. Используются 33% лучевой кости (иногда называется средней третью лучевой кости) недоминантной руки для установки диагноза. Другие регионы интереса в области предплечья не рекомендованы для диагностики.
2. DXA костей предплечья рекомендовано также проводить при гиперпаратиреозе; при невозможности определить МПК в поясничном отделе позвоночника (выраженный сколиоз и деформации тел позвонков) и в проксимальных отделах бедренных костей (протезирование, переломы, выраженный артроз и деформации костей); при большом весе пациента, если вес превышает допустимые нормативы для аппаратуры и невозможна укладка пациента.
3. Количественный критерий ВОЗ (Т-критерий) не должен использоваться для диагностики остеопороза при измерениях МПК в периферических отделах скелета.
4. Периферические измерения необходимы для оценки риска переломов и не должны использоваться для мониторинга лечения остеопороза.

Оценка минеральной плотности кости у мужчин и женщин [8, адаптировано]

1. **Оценка по МПК у женщин в постменопаузальном периоде и у мужчин в возрасте 50 лет и старше.**
- Предпочтительнее использовать Т-критерии.
- Для диагностики используют денситометрическую классификацию ВОЗ.

2. **Оценка МПК у женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет.**
- Предпочтительнее использовать Z-критерии.
- У мужчин моложе 50 лет диагноз остеопороза не может устанавливаться на основании только данных МПК.
- Диагностические критерии остеопороза ВОЗ (Т- критерий) могут использоваться у женщин в период перименопаузы.

DXA у детей и подростков в возрасте 5–19 лет

Диагноз остеопороза и соответствующее назначение лечения у детей и подростков не должны основываться только на денситометрических показателях. Определение МПК — составная часть оценки костного здоровья у пациентов с повышенным риском переломов. Диагноз остеопороза у детей требует наличия в анамнезе клинически подтверждённых переломов длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, компрессионных переломов тел позвонков и низких показателей костной массы или костной плотности.

Рекомендуется определение МПК всем пациентам данного возраста с первичными заболеваниями костей или хроническими заболеваниями, влияющими на обмен кальция в костной ткани. Рекомендуется определение МПК в поясничном отделе позвоночника и по показаниям по программе «всё тело» до начала лечения препаратами, оказывающими влияние на минерализацию костной ткани, и для мониторинга эффективности проводимой антирезорбтивной терапии в сочетании с другими клиническими исследованиями. Минимальный временной интервал для повторного определения МПК при мониторинге эффективности терапии составляет 6 мес. В стандартных, неосложнённых случаях определение МПК рекомендуется проводить не чаще раза в год. DXA — наиболее предпочтительный метод оценки костной массы и МПК у детей и подростков [8].

Наиболее точные и воспроизводимые программы для измерения МПК и минеральной костной массы у детей и подростков — исследование поясничного отдела позвоночника в прямой проекции и исследование МПК по программе «всё тело». Оценка мягких тканей в сочетании со сканированием всего тела может быть полезна при выявлении пациентов с хроническими заболеваниями или состояниями, которые связаны с недостаточным питанием (нервная анорексия, воспалительные заболевания кишечника) или с мышечным и скелетным дефицитом (идиопатический ювенильный остеопороз, несовершенный остеогенез).

Определение МПК в проксимальном отделе бедренной кости — ненадёжный метод оценки минерализации костной ткани у растущих детей вследствие значительной вариабельности скелетного развития и отсутствия воспроизводимых регионов интереса при денситометрическом исследовании. У детей с задержкой линейного роста и развития результаты исследований МПК в поясничных позвонках и по программе «всё тело» должны анализироваться с учётом абсолютного роста или ростового возраста или сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающими специфические для возраста, пола и роста Z-критерии.

Термин «остеопороз» не должен появляться в педиатрических денситометрических заключениях без данных анамнеза о случаях переломов костей. Т-индекс не должен использоваться у детей и подростков для оценки МПК. Заключение о «снижении костной массы по сравнению с возрастной нормой» может быть сделано только на основании Z-критерия менее –2,0 SD. При Z-критерии более –2,0 SD можно говорить о минеральной плотности костной ткани в пределах возрастной нормы.

Z-критерии должны быть специфичными для конкретной популяции, если существуют адекватные референсные базы данных. Для оценки с использованием Z-критериев используют этническую принадлежность, которую называет пациент. Референсная база данных должна включать выборку здоровой популяции, достаточно большую для того, чтобы охарактеризовать нормальную вариабельность костных определений с учётом пола, возраста и расовой/этнической принадлежности.

Значение результатов исследования МПК для прогноза переломов у детей точно не определено [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространённость переломов коррелирует с низкими показателями МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей (A)
Наиболее точно оценивает снижение МПК рентгеновская денситометрия, а не стандартная рентгенография костей (A)
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) центрального скелета (позвоночника и проксимального отдела бедра) в настоящее время является наилучшим методом диагностики остеопороза и оценки риска переломов (A)
Низкие показатели МПК наряду с возрастом пациента и другими факторами риска остеопороза — основные, предопределяющие наличие заболевания (A)
Применение денситометрического скрининга у всех женщин в период постменопаузы или у всех мужчин старше 50 лет не оправдано. Денситометрическое исследование костей необходимо проводить только по показаниям (C)

РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью диагностики остеопороза и оценки риска перелома рекомендуется проводить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) поясничного отдела позвоночника и одной или двух бедренных костей (A)
Диагноз остеопороза может устанавливаться женщинам в постменопаузальном периоде и мужчинам в возрасте 50 лет и старше, если показатели Т-критерия в поясничных позвонках (L1–L4), общем показателе для проксимальных отделов бедренных костей или в области шейки бедра составляют 2,5 SD или менее (A)

У женщин до наступления менопаузы, у мужчин моложе 50 лет, у детей и подростков для оценки МПК необходимо использовать Z-критерий (D)
При отсутствии аксиальных рентгеновских денситометров для диагностики остеопороза можно использовать результаты DXA дистальных отделов костей предплечья (D)
Рекомендовано проводить оценку МПК не чаще раза в год, мониторинг изменений оценивать в разных отделах скелета и по худшему показателю Т-критерия (D)

Список литературы

1. WHO Study Group «Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis», Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994.

2. Sydney Lou Bonnick, Bone Densitometry in Clinical Practice © 2004 Humana Press Inc. — P. 411.

3. National Osteoporosis Foundation, Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Excerpta Medica, Belle Meade NJ, 1999.

4. Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis // Endocr. Pract. — 2001. — № 7. — P. 293–312.

5. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American Menopause Society // Menopause. — 2002. — № 9. — P. 84–101.

6. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 3rd edition. — July 2004. — www.icsi.org.

7. ISCD positions, Journal of Clinical Densitometry (Volume 7. number 1. 2004).

8. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, © Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.

1.3.2. Применение ультразвуковых приборов для диагностики остеопороза

Одна из основных трудностей при организации профилактики и лечения остеопороза в нашей стране — недостаток современной аппаратуры для точной количественной диагностики (аксиальных денситометров технологии DXA). В этих условиях приобретение ультразвуковых приборов для периферических участков скелета (костных ультрасонометров, КУС) обычно объясняют тем, что они дешевле и свободны от лучевых технологий.

КУС имеют ряд особенностей, обусловленных физической сущностью метода. Ультразвук хорошо распространяется по тканям с высокой плотностью и жидким средам, тогда как жировая ткань, воздух и границы раздела двух сред составляют для него значительное препятствие и источник погрешностей. Поэтому область измерения погружают в воду или обильно смазывают гелем. С помощью КУС выполняют измерения на костях периферического скелета (фаланги пальцев, кости предплечья, передняя поверхность большеберцовой кости и пяточная кость), где представлена в основном компактная костная ткань (за исключением пяточной кости) в то время как в большинстве случаев при остеопорозе в первую очередь страдают участки с губчатой костной структурой. Основные показатели, принимаемые в расчёт при работе КУС, — скорость ультразвука (speed of sound, SOS) и широкополосное затухание ультразвука (broad-band ultrasound attenuation, BUA). Изготовители приборов связывают эти показатели косвенными математическими выкладками с количеством костного минерала или прочностью (жёсткостью) кости и даже с риском переломов [1]. На приборах, с помощью которых исследуют пяточную кость, визуализация позволяет автоматически установить область исследования (ROI) и оценить позиционирование при повторном измерении.

На качество исследования с помощью КУС влияет значительно больше субъективных факторов, чем при DXA-денситометрии. Качество акустического контакта — основной источник ошибок при использовании КУС. Так, усилие прижатия ультразвуковых датчиков в области измерения меняет не только толщину подлежащих мягких тканей, которая может быть учтена прибором, но и качество акустического контакта. Состояние кожи в области измерения (влажная, жирная или сухая), несмотря на использование специальных гелей или детергентов, невозможно стандартизировать, что отрицательно влияет на воспроизводимость метода. Кроме того, метод крайне чувствителен к температуре [2]. Установление

участка измерения или области интереса (ROI) для КУС в ручном или автоматическом режиме связано с бóльшими погрешностями, чем при DXA. Так, чувствительность метода КУС относительно центральной DXA для пяточной кости составляет 0,34, а для пальца — 0,23 [3]. Остеопороз, диагностируемый при помощи КУС, определяется при других значениях T- и Z-критериев, нежели при DXA [4].

Среди многообразия КУС, несмотря на приведённые выше недостатки, приборы, предназначенные для исследования пяточной кости, представляют определённый интерес, поскольку в пяточной кости в большей степени представлена метаболически активная губчатая структура. Кроме того, эти приборы поставляют фирмы, зарекомендовавшие себя производством аксиальных DXA-денситометров. По оценке риска переломов такие приборы приближаются к периферической DXA [9]. Следует отметить, что в настоящее время КУС — единственный способ приблизиться к оценке «качества» кости или её прочности и после усовершенствования аппаратуры, проведения сравнительных исследований и накопления нормативных данных метод может иметь перспективы [5].

Сравнительные исследования, проведённые между КУС и периферическими DXA-денситометрами, показали, что вопрос о возможности использования результатов исследований костей периферического скелета для диагностики остеопороза более актуален, чем вопрос о точности метода КУС [6]. Так, при значительных потерях МПК в поясничных позвонках (9,2%) и шейке бедра (7,8%) во время беременности КУС пяточной кости (BUA) оказалась непригодной для динамического наблюдения [11].

В настоящее время КУС не стандартизированы. Каждый производитель устанавливает на своём приборе собственные нормативные данные и по-своему интерпретирует риск переломов [10]. Точность и воспроизводимость измерений у КУС ниже, чем у DXA [2]. Анализ соотношения затраты/эффективность для КУС пяточной кости показывает, что при примерно одинаковых затратах она позволяет определять остеопороз только в 56% случаев [7]. Современные периферические КУС не следует рассматривать как инструмент для количественной диагностики остеопороза, и они не могут быть альтернативой DXA при скрининге [3, 8].

Опыт использования КУС в нашей стране показывает, что специалисты не всегда правильно выполняют исследования, во многих случаях испытывают затруднения в интерпретации получаемых данных и допускают ошибки в диагностике. В результате профилактические и лечебные мероприятия становятся неэффективными или просто неадекватными

и часть пациентов не получает необходимого лечения или, наоборот, необоснованно принимает дорогостоящие препараты. Очевидно, что при этом финансовые издержки как государства, так и частных лиц намного превышают экономию средств при закупке диагностической аппаратуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точность и воспроизводимость измерений костной ультрасонометрии ниже, чем DXA (C)
Чувствительность и специфичность костной ультрасонометрии в диагностике остеопороза ниже, чем DXA (C)
На качество исследования с помощью костной ультрасонометрии влияет значительно больше субъективных факторов, чем с помощью DXA-денситометров (C)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Основная область применения костной ультрасонометрии в настоящее время — это скрининговые исследования для выявления лиц с вероятностью костной патологии с обязательной последующей верификацией на аксиальном DXA-денситометре (C)
Результаты костной ультрасонометрии не могут служить основанием для назначения лечения остеопороза или для контроля его эффективности (C)
Современные коммерческие аппараты костной ультрасонометрии не следует рассматривать как инструмент для количественной диагностики остеопороза, и они не могут быть альтернативой DXA-денситометрии (C)

Список литературы

1. Durosier C., Hans D., Krieg M.A. et al. Combining clinical factors and quantitative ultrasound improves the detection of women both at low and high risk for hip fracture // Osteoporosis Int. — 2007. — № 18(12). — P. 1651–1659.

2. Krieg M.A., Cornuz J., Hartl F., Kraenzlin M. et al. Quality controls for two heel bone ultrasounds used in the Swiss Evaluation of the Methods of Measurement of Osteoporotic Fracture Risk Study // J. Clin. Densitom. — 2002, Winter. — № 5(4). — P. 335–341.

3. Bachman D.M., Crewson P.E., Lewis R.S. Comparison of heel ultrasound and finger DXA to central DXA in the detection of osteoporosis. Implications for patient management // J. Clin. Densitom. — 2002, Summer. — № 5(2). — P. 131–141.

4. Saarelainen J., Rikkonen T., Honkanen R. et al. Is discordance in bone measurements affected by body composition or anthropometry? A comparative study between peripheral and central devices // J. Clin. Densitom. — 2007, Jul-Sep. — № 10 (3). — P. 312–318. — Epub 2007, Apr 23.

5. Muller M., Mitton D., Moilanen P. et al. Prediction of bone mechanical properties using QUS and pQCT: Study of the human distal radius // Med. Eng. Phys. — 2007, Nov 5. — P. 347–353, Epub.

6. Pearson D., Masud T., Sahota O., Earnshaw S., Hosking D. A comparison of calcaneal dual-energy X-ray absorptiometry and calcaneal ultrasound for predicting the diagnosis of osteoporosis from hip and spine bone densitometry // J. Clin. Densitom. — 2003, Winter. — № 6(4). — P. 345–352.

7. Marin F., Lopez-Bastida J., Diez-Perez A., Sacristan J.A. Bone mineral density refeopal for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis // Calcif. Tissue Int. — 2004, Mar. — № 74(3). — P. 277–283.

8. Drake W.M., Brown J.P., Banville C., Kendler D.L. Use of phalangeal bone mineral density and multi-site speed of sound conduction to monitor therapy with alendronate in postmenopausal women // Osteoporos. Int. — 2002, Mar. — № 13(3). — P. 249–256.

9. Pongchaiyakul C., Panichkul S., Songpatanasilp T., Nguyen T.V. A nomogram for predicting osteoporosis risk based on age, weight and quantitative ultrasound measurement // Osteoporos. Int. — 2007, Apr. — № 18(4). — P. 525–531. — Epub 2007, Jan 10.

10. Gluer C.C., Eastell R., Reid D.M., Felsenberg D. et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study // J. Bone Miner. Res. — 2004, May. — № 19(5). — P. 782–793.

11. Fiore C.E., Pennisi P., DiStefano A., Riccobene S. et al. Pregnancy-associated changes in bone density and bone turnover in the physiological state: prospective data on sixteen women // Horm. Metab. Res. — 2003, May. — № 35(5). — P. 313–318.

1.3.3. Рентгенологическая диагностика остеопороза

Рентгенография костно-суставной системы как метод оценки снижения МПК не утратила своего значения и до настоящего времени остаётся единственным методом исследования, позволяющим оценивать анатомические особенности и структуру костной ткани, а также различные повреждения костей как у мужчин, так и у женщин. Один из недостатков рентгенографии в диагностике первичного остеопороза — низкая чувствительность, позволяющая определять уменьшение костной массы тогда, когда степень снижения минерализации достигает 20–40%. В то же время, в отличие от рентгеновской денситометрии, стандартная рентгенография позволяет оценить структуру, истинную форму и размеры костей. В настоящее время эти два метода лучевой диагностики взаимодополняющи. Использование их в сочетании даёт значительно больше объективной информации по оценке остеопороза и его осложнений, что позволяет выяснить причину снижения МПК и провести при необходимости дифференциальный диагноз между различными патологическими процессами в костной ткани при первичном и вторичном остеопорозе.

Основной рентгенологический симптом остеопороза — повышение рентгенопрозрачности костной ткани, определяющееся в основном в костях, где преобладает трабекулярная костная ткань, — неспецифичен и в значительной степени зависит от технических условий съёмки и качества проявления рентгенограмм.

В кортикальной костной ткани коротких и длинных трубчатых костей остеопороз проявляется уменьшением толщины кортикальной кости и расширением костномозговых пространств за счёт типичной для первичного остеопороза эндостальной, субэндостальной и интракортикальной костной резорбции. При первичном остеопорозе не выявляется периостальной и субпертостальной резорбции костей. Наружный контур метадиафизов трубчатых костей при первичном остеопорозе всегда имеет чёткие, ровные границы.

На измерении толщины кортикальной кости в области диафизов 2-й пястной и бедренной костей основывается количественный метод определения кортикального индекса — объективный показатель распространённости остеопороза. Определение кортикального индекса осуществляется следующим образом: в центральном отделе 2-й пястной кости или на 10 см ниже основания малого вертела бедренной кости измеряют общий диаметр диафиза кости и ширину костномозгового кана-

ла. Разница между этими двумя показателями соответствует суммарной толщине кортикальной кости. Кортикальный индекс равен отношению суммарной толщины кортикальной кости к общему диаметру диафиза кости. За норму принимают пястный индекс, равный 0,43 (43%) и более, и бедренный индекс 0,54 (54%) и более. Если кортикальный индекс меньше этих величин, можно говорить об истончении кортикальной кости и, соответственно, о распространённом характере остеопороза.

Индекс Сингха относится к полуколичественным методам определения снижения МПК и основывается на оценке трабекулярного рисунка проксимального отдела бедренной кости (истончение, прерывание контуров или полное рассасывание трабекул, уменьшение количества трабекул на единицу площади кости). Классификация по Сингху подразделяет изменения в проксимальном отделе бедренной кости на шесть степеней: 6, 5 и 4 степени относятся к норме или компенсированной потере МПК; изменения 3,2 и 1 степени — признаки остеопороза. Остеопороз проксимального отдела бедра 3 степени по данным рентгенографии тазобедренного сустава характеризуется отсутствием трабекулярного рисунка в центральной части проксимального отдела бедренной кости (в межвертельной области, на границе головки и шейки бедренной кости), истончением и уменьшением количества трабекул в основании большого вертела, верхнего отдела шейки бедренной кости и нижней части бедренной головки. При 1 степени остеопороза на рентгенограмме видны отдельные трабекулы в основании бедренной головки.

Позвоночник — один из обязательных отделов скелета, где проводится оценка состояния костной ткани. Известно, что тела позвонков в основном состоят из губчатой костной ткани и именно она первой подвергается деминерализации, что связано с более активными процессами ремоделирования костной структуры при сравнении с кортикальной костью. Разрежение трабекулярной костной структуры выявляется в том случае, когда имеется истончение и/или уменьшение количества костных трабекул на единицу площади кости. В телах позвонков первыми рассасыванию подвергаются горизонтально расположенные трабекулы, за счёт чего на определённом этапе развития остеопороза появляется типичный рентгенологический симптом — «вертикальная исчерченность» тел позвонков. Дальнейшее рассасывание трабекул, в том числе и вертикально расположенных, а также кортикальной кости, покрывающей тела позвонков, приводит к появлению другого рентгенологического симптома — «рамочной структуры» тела позвонка. На рентгенограммах позвонков этот симптом характеризуется истончением кортикального слоя и резкой подчёркнутостью контуров тел позвонков при отсутствии губчатой структуры внутри тела

позвонка. На этой стадии развития остеопороза начинают определяться наиболее достоверные, но поздние признаки остеопороза позвоночника в виде патологических деформаций и/или переломов тел позвонков. Деформационные изменения наиболее точно и объективно могут быть выявлены и оценены при рентгеноморфометрическом исследовании на боковых рентгенограммах грудного (Th4–Th12) и поясничного (L1–L4) отделов позвоночника [3, 5–8], выполненных с соблюдением ряда требований:

- в положении больного на левом боку;
- с обязательным выпрямлением сколиотического искривления позвоночника специальными поролоновыми валиками так, чтобы линия, проведённая по остистым отросткам, шла параллельно столу;
- с использованием при рентгенографии грудного отдела позвоночника специального режима дыхания; снимок поясничного отдела делается при задержке дыхания;
- желательно использование рентгеновских кассет со специальными выравнивающими экранами для рентгенографии позвоночника.

Рентгеноморфометрический анализ тел позвонков включает измерение высоты тела позвонка: передней (a), средней (m) и задней (p) на боковой рентгенограмме (рис. 1-1) и вычисление индексов тел позвонков:

- передний/задний индекс (a/p) (соотношение передней и задней высоты тела позвонка);
- средний/задний индекс (m/p) (отношение средней высоты тела позвонка к задней высоте);
- задне/задний индекс (p/p1 или p/p2) (отношение задней высоты тела исследуемого позвонка к задним высотам одного-двух вышележащих и одного-двух нижележащих тел позвонков) [4].

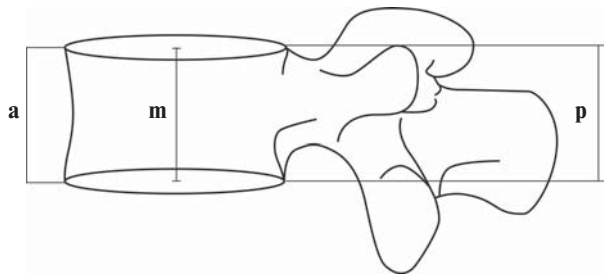


Рис. 1-1. Измерение высот тела позвонка: передней (a), средней (m) и задней (p) на боковой рентгенограмме при проведении рентгеноморфометрии позвоночника.

Для оценки деформаций позвонков применяются различные количественные методы [2, 4], чаще всего — метод Дженанта [4]. При этом индекс тела позвонка более 0,8 (80%) говорит о нормальной конфигурации тела позвонка; индекс, равный 0,76–0,79, — о слабых деформационных изменениях; 0,61–0,75 — об умеренных деформациях и менее 0,61 — о выраженных остеопоротических деформациях тел позвонков [4], при исключении других невоспалительных и воспалительных заболеваний позвоночника.

Для остеопороза позвоночника характерны определённые виды деформаций тел позвонков:

- передняя клиновидная деформация — наибольшее уменьшение передней высоты, в меньшей степени средней высоты и неизменённая задняя высота тела позвонка;
- задняя клиновидная деформация — наибольшее снижение задней высоты, в меньшей степени выраженности средней высоты и небольшое снижение (или его отсутствие) передней высоты тела позвонка;
- односторонняя вогнутая деформация тела позвонка (пролапс верхней или нижней опорной площадки внутрь тела позвонка) — уменьшена средняя высота и небольшое снижение или отсутствие снижения передней и задней высоты исследуемого тела позвонка;
- двояковогнутая деформация или деформация тела позвонка по типу «рыбьего» — значительно уменьшена средняя высота и небольшое снижение или отсутствие снижения передней и задней высоты исследуемого тела позвонка;
- компрессионная деформация — равномерное или неравномерное снижение всех высот тела позвонка.

Деформация переднего края тела позвонка — изолированное снижение передней высоты при нормальных значениях средней и задней высоты — не характерна для первичного остеопороза позвоночника, а более свойственна остеохондрозу позвоночника.

Диагноз перелома позвонка не вызывает затруднений при выраженных клиновидных, вдавленных или компрессионных изменениях. Проблема возникает там, где существующие изменения находятся на границе нормы и патологии, так как переломы тел позвонков при остеопорозе редко развиваются моментально, как при травме. Для остеопороза более характерны медленно прогрессирующие деформации тел позвонков на протяжении длительного периода времени. Поэтому диагноз перелома тела позвонка во многих случаях затруднителен. Оценка формы тела позвонка при диагностике перелома может быть связана с субъективной ошибкой исследователя. Серьёзное значение при этом надо придавать опыту чтения

рентгенограмм с различными поражениями позвоночника и качеству полученных рентгенограмм [5].

Все случаи выявленных переломов, являющихся следствием остеопороза, требуют определённой дифференциальной диагностики, поскольку не только первичный и вторичный остеопороз, но и другие заболевания сопровождаются сходными деформационными изменениями тел позвонков. Наибольшее значение среди них имеют остеомаляция, различного генеза остеодистрофии, последствия старой травмы позвоночника, деформирующий спондилёз, остеохондроз, дисплазии скелета (болезнь Шойерманна–Мау), специфические и неспецифические спондилиты, вторичные опухоли скелета и некоторые другие заболевания позвоночника, приводящие к кифотическому искривлению позвоночника и снижению роста у пациентов [9].

При остеопорозе признаки перелома, как правило, соседствуют с аналогичного характера, но менее выраженными деформациями. Изменённые позвонки часто чередуются с малоизменёнными или неизменёнными позвонками (симптом «клавиш») или располагаются среди тел позвонков с близкими по значению линейными размерами их передних краёв (симптом «выравнивания») [1]. Для остеопоротических переломов не характерно расплющивание тела позвонка («плоский позвонок»). Остеопоротические деформации могут быть обнаружены на фоне выраженных вторичных дистрофических изменений позвоночника в виде остеохондроза и спондилёза. При первичном остеопорозе никогда не наблюдается деструктивных изменений, внутрикостных уплотнений, прерывов контуров или увеличения в объёме тел позвонков, выраженных сужений межпозвонковых дисков. При однократном обследовании позвоночника в отдельных случаях нельзя точно дать оценку той или иной деформации, что требует динамического наблюдения за пациентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рентгенография костей позволяет оценивать анатомические особенности, истинную форму и размеры костей, а также структуру костной ткани и различные повреждения, в том числе переломы (D)
Использование сочетания рентгенографии и DXA-денситометрии костной ткани даёт значительно больше объективной информации при оценке остеопороза и его осложнений, чем каждый из этих методов в отдельности (D)
У пациентов с выраженным грудным кифозом и необъяснимым снижением роста при рентгенографии грудного и поясничного отдела позвоночника могут быть выявлены деформации тел позвонков (D)

Рентгеноморфометрия, при которой измеряются высоты тел позвонков, выявляет деформации тел позвонков. Индекс тела позвонка менее 0,8 (80%) свидетельствует о деформации; при исключении других воспалительных и невоспалительных заболеваний позвоночника можно говорить о первичном остеопорозе позвоночника (D)
Индекс Сингха и кортикальный индекс можно использовать в качестве дополнительных количественных методов оценки минеральной плотности костной ткани (D)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Для диагностики переломов костей и позвонков следует проводить стандартное рентгенологическое исследование (D)
При выявлении на рентгенограммах симптомов остеопороза следует дополнительно проводить денситометрию по технологии DXA. Рентгенография костей не может использоваться для диагностики первичного остеопороза, если не выявляются типичные для него деформации тел позвонков (D)
Для рентгенологической диагностики остеопоротических деформаций тел позвонков и определения динамики изменений следует использовать метод рентгеноморфометрии позвоночника. Деформацию тела позвонка следует диагностировать при снижении индекса позвонка более чем на 20% при исключении других воспалительных и невоспалительных заболеваний позвоночника (D)
При наличии остеопоротических деформаций позвонков подтверждение диагноза остеопороза с помощью DXA-денситометрии не обязательно, поскольку пациент с переломами позвонков должен рассматриваться как кандидат на лечение остеопороза независимо от показателей минеральной костной плотности. Вместе с тем DXA показана для последующего мониторирования эффективности проводимой терапии остеопороза (D)

Список литературы

1. Белосельский Н.Н. Рентгеноморфометрия в диагностике остеопоротических переломов тел позвонков // В сб.: Тезисы лекций и докладов 2-го Российского симпозиума по остеопорозу. — Екатеринбург, 1997. — С. 29–31.
2. Eastell R., Cedel S., Wahner H. et al. Classification of vertebral fractures // JBMR. — 1991. — Vol. 6. — № 3. — P. 207–215.

3. Feopari L., Jiang G., Eastell R. Longitudinal evaluation of morphometric X-ray absorptiometry for identification of vertebral deformities // Osteoporosis Int. — 2001. — № 12(8). — P. 661–671.
4. Genant H.K., Wu C., van Kuijk et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique // JBMR. — 1993. —Vol. 8. — № 9. — P. 1137–1148.
5. Genant H.K., Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research // Osteoporosis Int. — 2003. — 14 (Suppl 3). — S43–55.
6. Grigoryan M., Guermazi A., Roemer F.W., Delmas P.D., Genant H.K. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures // Eur. Spine J. — 2003. — 12 (Suppl 2). — S104–12.
7. Rea J.A., Chen M.B., Li J. et al. Vertebral morphometry: a comparison of long-term precision of morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography normal and osteoporotic subjects // Osteoporosis Int. — 2001. — № 12(2). — P. 158–166.
8. Sculc P., Munoz F., Sornay-Rendu E. et al. Comparison of morphometric assessment of prevalent vertebral deformity in women using different reference data // Bone. — 2000. — № 27(6). — P. 841–846.
9. Toth E. Vertebral deformities and the underlying diseases // Orv. Hetil. — 2003. — № 144(40). — P. 1955–1963.

1.4. Лабораторная диагностика костного и минерального обмена при остеопорозе

Ремоделирование — естественный процесс поддержания прочности кости, заживления микропереломов и регуляции гомеостаза кальция. В процессе ремоделирования остеобласты синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд белков, ферментов, цитокинов и факторов роста. Концентрация этих продуктов в сыворотке крови отражает скорость формирования кости. К маркёрам костного формирования относятся остеокальцин (ОС), карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (P1CP, P1NP), общая щелочная фосфатаза (ALP) и её 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 маркёрам костной резорбции относятся окси- и дезокси-

пиридинолины (PYR, DPYR), оксипролин (OHPr) и кальций в моче, N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX) в сыворотке крови или моче, а также тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRACP) в плазме крови, характеризующая активность остеокластов. Маркёры образования и резорбции костной ткани в настоящее время используются для оценки скорости обмена кости и спаренности процессов ремоделирования. Ускорение костного обмена и разобщение процессов ремоделирования ведут к потерям костной ткани, развитию остеопении и остеопороза, осложняющихся переломами. Ранее одномоментными и проспективными исследованиями было показано, что у женщин в постменопаузе происходит ускорение костного обмена и что высокие базовые уровни маркёров формирования и резорбции ассоциируются с более быстрыми и более выраженными потерями МПК тел позвонков и/или шейки бедра [18]. Несколькими проспективными исследованиями, включающими большие когорты женщин в постменопаузе, было также показано, что маркёры костного обмена (NTX, CTX, OC, bALP и P1NP) — предикторы переломов тел позвонков и периферических переломов, а у престарелых и старых женщин — предикторы переломов бедра [18, 28, 29]. При этом установлено, что сочетание повышенных маркёров резорбции (чаще CTX) или маркёров формирования (bALP) у женщин в постменопаузе со сниженной МПК и/или предшествующими переломами ассоциируется с увеличением риска возникновения переломов в 2–2,5 раза [30]. Однако возможность использования костных маркёров для предсказания выраженности потерь МПК и риска переломов в клинической практике не была доказана, что в значительной степени связано с выраженной индивидуальной вариабельностью значений исследуемых маркёров. Вместе с тем проблема выбора и возможности использования различных маркёров 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 остаётся актуальной.

В результате дополнительного поиска литературы выявлено несколько крупных когортных исследований, посвящённых анализу возможности использования биохимических маркёров костного метаболизма для диагностики постменопаузального остеопороза (предсказания снижения МПК или предсказания риска возникновения переломов у женщин, не получающих лечение). Последним большим сравнительным исследованием показано, что P1NP у женщин с остеопорозом на 74% выше, чем у здоровых женщин в пременопаузе ($p<0,001$) и что P1NP, таким образом,

может быть полезен для мониторинга постменопаузального остеопороза [31] (уровень доказательности A). Другим представительным сравнительным исследованием когорты женщин в пери- и ранней менопаузе также показано, что маркёры костного обмена (ALP, bALP, OC и CTX в моче) достоверно выше у женщин с остеопорозом по сравнению с женщинами с нормальной МПК [41] (уровень доказательности B). Кроме того, проспективным исследованием, проведённым на больших группах женщин в ранней менопаузе и на протяжении 15 лет после менопаузы, показано, что индивидуальные базальные значения маркёров костного обмена (ALP, OC и OHPr в моче) коррелируют с наблюдаемыми через 5 лет костными потерями (в области предплечья), а на групповом уровне — с костными потерями во всех отделах скелета [40]. Авторами статистически (ROC-анализ) доказано, что маркёры костного обмена способны предсказывать индивидуальные костные потери. Так, их прогностическая ценность для МПК предплечья составляет 76%, для бедра — 55%, для позвоночника — 65% [40] (уровень доказательности B). Подтверждено также, что маркёр резорбции NTX в моче — независимый предиктор костных потерь в позвоночнике и шейке бедра на протяжении 1–3 лет наблюдения, а маркёр формирования OC — предиктор костных потерь в области шейки бедра у женщин в поздней менопаузе (>20 лет) [30] (уровень доказательности A). Данные FPT-исследования также подтверждают, что женщины с постменопаузальным остеопорозом и высокими значениями маркёров костного обмена имеют самый высокий абсолютный (но не относительный) риск переломов [20]. Риск переломов тел позвонков и периферических переломов, в том числе и переломов бедра, у женщин в постменопаузе, независимо от возраста, выше в 2 раза, если уровень маркёров костного обмена у них превышает пременопаузальный на 25–40% [19, 35] (уровень доказательности A). Проспективным 9-летним исследованием большой когорты женщин в постменопаузе (OFFLY) показано, что высокие базальные значения маркёров костного обмена (OC, bALP и CTX в сыворотке крови), наряду с возрастом и предшествующими переломами, — независимые предикторы повышенного риска переломов. Так, для наивысшей квартили bALP риск (HR) переломов составил 2,2 (95% ДИ 1,4; 3,8), а для сочетания высокой bALP, низкой МПК и предшествующих переломов — 5,3 (95% ДИ 2,3; 11,8) [60] (уровень доказательности A). Степень повышения маркёров костного обмена (OC и дезоксипиридинолин, DPYD) у женщин в постменопаузе зависит от степени снижения биоактивного эстрадиола, и женщины с самыми низкими значениями эстрадиола имеют наиболее высокие маркёры костного обмена и повышенный риск остеопоротических переломов [38]. Таким образом,

маркёры костного обмена, особенно P1NP и NTX мочи, по-видимому, могут быть полезны в клинической практике для диагностики или предсказания возникновения постменопаузального остеопороза (снижения МПК или риска переломов при отсутствии лечения).

Поиск литературы, посвящённой возможности использования биохимических маркёров костного обмена для мониторинга лечения постменопаузального остеопороза, выявил большое количество крупных рандомизированных клинических исследований. Применяемые для лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонаты, эстрогены, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (СМЭР), кальцитонин и терипаратид повышают, хотя и в различной степени, МПК, однако их влияние на костный обмен имеет существенные различия.

Антирезорбтивная терапия бисфосфонатами, эстрогенами и СМЭР, а также кальцитонином вызывает через 3–6–12 мес значительное снижение (как правило, до пременопаузального уровня) костных маркёров резорбции (особенно NTX мочи) и через 6–9–12 мес — снижение маркёров формирования (OC, bALP, P1NP) [1, 3, 4, 16, 17, 32, 34, 35, 37, 41 , 46, 63].

При лечении алендронатом уже через 3 мес у 88% женщин выявлено снижение P1NP, превышающее минимальные значимые изменения (LSC) [31]. Достоверное снижение маркёров костного обмена (uNTX и bALP) и увеличение МПК поясничных позвонков (по сравнению с базальными значениями) отмечено и через 12 и 24 мес приёма ризедроната [65]. Через 12–24 мес степени снижения маркёров костного обмена (uNTX и bALP, или uDPD/Cr, uCa/CR, bALP, OC), а также степени увеличения МПК бедра и поясничных позвонков, по одним данным, достоверно выше при лечении алендронатом, чем при лечении ризедронатом ($p<0,001$) [9, 49, 50], а по другим данным — аналогичны в обеих группах [55]. Сниженные через 3–6 мес лечения алендронатом значения uNTX (более чем на 60% от базального уровня) сохраняются на протяжении последующих 5–7 лет лечения и ассоциируются с достоверным увеличением через 7 лет МПК позвонков на 2,7–4,1% и МПК трохантера (на 3,3–4,2%) [54] (уровень доказательности B). Отмена препарата после 5-летнего его приёма сопровождается значительным увеличением uNTX и снижением МПК шейки бедра в течение последующих 2 лет [54]. Однократное внутривенное введение золедроновой кислоты после длительного (в среднем 4 года) приёма алендроната через 3 мес ведёт к дальнейшему снижению маркёров костного обмена (uNTX, sCTX, P1NP и bALP) с последующим (через 6 мес) возвратом к базальному уровню [43]. По другим данным, однократное введение золедроновой кислоты без предшествующего лечения другими бисфосфонатами сопровождается не только

ранним (уже через неделю), но и отсроченным (в течение 12 мес) снижением маркёров костного обмена (uNTX, sCTX и bALP), которое притом достоверно более выражено по сравнению с приёмом алендроната раз в неделю [53]. Однако длительное (в течение 5 лет) введение золедроната (раз в год) у 37,5% женщин сопровождается только субоптимальным снижением (менее чем на 30%) маркёров костного обмена [22]. Снижение uNTX и повышение МПК поясничных позвонков, превышающие LSC, через 12 мес при лечении бисфосфонатами встречается достоверно чаще, чем при заместительной гормональной терапии (соответственно 78% и 47% против 67% и 44%) [66]. Выраженность снижения маркёров костного обмена при лечении алендронатом или эстрогенами зависит от дозы соответствующего препарата [42] и коррелирует с отсроченным (через 2–3 года) увеличением МПК в позвоночнике и бедре [35].

В нескольких РКИ анализируется возможность отдалённой оценки эффективности лечения на основании как ранней, так и отсроченной динамики со стороны маркёров костного обмена. Снижение uNTX, наблюдаемое через 6 мес лечения алендронатом или/и эстрогенами, позволяет предсказать увеличение МПК позвоночника и бедра через 36 мес [32] (уровень доказательности A). Выявлена достоверная связь между быстрым (через 3–6 мес) снижением маркёров костного обмена при лечении ралоксифеном или бисфосфонатами, с одной стороны, и значительным снижением риска переломов тел позвонков и периферических переломов — с другой [3, 19, 56]. По данным представительных многоцентровых РКИ, продолжительное (от 3 до 5–10 лет) лечение бисфосфонатами (золедронатом, алендронатом) сопровождается достоверным по сравнению с приёмом плацебо ($p<0,001$) снижением через 12 мес CTX на 59% (95% ДИ 55–63%), и P1NP — на 58% (95% ДИ 55–60%), что ассоциируется с достоверным увеличением МПК и снижением через 3 года частоты переломов тел позвонков на 70% [8] (уровень доказательности A). Напротив, прекращение длительного (в течение 5 лет) лечения бисфосфонатами (алендронатом, золедронатом) ведёт в последующие 5 лет к увеличению маркёров костного обмена (однако они остаются ниже базальных значений) и увеличению риска переломов позвонков в 2 раза [7, 8].

Некоторыми крупными РКИ анализируется зависимость эффективности лечения антирезорбтивными препаратами (увеличение МПК и снижение риска переломов различной локализации) от базального уровня маркёров костного обмена. По данным одних авторов, частота периферических переломов на фоне лечения алендронатом достоверно ниже при высоких базальных значениях P1NP у женщин как с остеопо-

розом, так и без остеопороза [4] (уровень доказательности С). Однако по данным других авторов, степень снижения абсолютного или относительного риска переломов при лечении ризедронатом (в течение 3 лет) или алендронатом (в течение года) не зависит от базального уровня маркёра резорбции DPYD [58] (уровень доказательности А) или других маркёров костного обмена (bALP, P1NP, sCTX) [3] (уровень доказательности С), в то время как степень увеличения МПК поясничных позвонков через год лечения ризедронатом у больных с высокими базальными значениями маркёра резорбции DPYD достоверно выше [58].

Таким образом, влияние лечения бисфосфонатами на маркёры костного метаболизма зависит от особенностей того или иного препарата и его дозировки. Максимальное снижение маркёров костного обмена наблюдается при лечении алендронатом, ибандронатом и золедронатом и менее выраженное — при лечении ризедронатом. Кроме того, большим проспективным исследованием подтверждено, что использование костных маркёров для мониторинга лечения, в частности, ризедронатом, достоверно способствует увеличению комплаентности и связанной с ней продолжительности лечения [21].

Лечение кальцитонином (200 IU в день) женщин в постменопаузе с остеопенией ведёт к постепенному снижению маркёров резорбции (uNTX, sCTX), достигающему через 6–12 мес 46–34% [14, 47, 61]. Значения sCTX через 1 и 3 мес перорального приёма кальцитонина тесно коррелируют с базальными значениями ($p<0,001$) [64]. Снижение sCTX было особенно выражено при изначально высоких значениях uNTX [61]. По данным этих авторов, 70% больных через 6 мес ответили на лечение кальцитонином. При длительном лечении sCTX снижаются (по сравнению с плацебо) через 2 года, по данным исследования QUEST, на 25,5% ($p=0,02$), а через 5 лет, по данным исследования PROOF, — на 12,3% ($p<0,01$) [13]. Зависимости выраженности изменений со стороны маркёров резорбции и риска возникновения переломов от дозы кальцитонина не выявлено. Так, через 4 года при введении кальцитонина в дозе 200 IU в день sCTX снизился на 12% ($p<0,01$) и относительный риск переломов тел позвонков — на 37% ($p<0,05$), а в дозе 400 IU в день соответственно sCTX — на 14% ($p<0,01$), относительный риск — на 36% ($p<0,05$) [13].

По данным исследования SOTI, **лечение стронция ранелатом**, который, как показано, подавляет резорбцию и увеличивает формирование кости, сопровождается увеличением bALP, снижением CTX по сравнению с приёмом плацебо, снижением риска переломов и повышением МПК ($p<0,001$) [44] (уровень доказательности А). Вместе с тем, по данным

других исследователей, изменения маркёров при лечении постменопаузального остеопороза стронция ренелатом незначительны, и поэтому их использование для мониторинга лечения сомнительно [35].

В отличие от антирезорбтивных препаратов, **терипаратид** стимулирует процесс костного формирования. При лечении постменопаузального остеопороза терипаратидом маркёры формирования (P1NP, bALP) увеличиваются в 2–3 раза уже через 1–3–6 мес, и эти изменения коррелируют с последующим (через 12–18 мес) увеличением МПК [2, 5, 6, 12, 23, 33, 45]. Положительный ответ P1NP на терипаратид в дозе 20 мкг в день (увеличение через 1–3 мес на 10 мкг/л и больше) выявлен у 79% женщин с постменопаузальным остеопорозом, и этот ответ ассоциируется с увеличением МПК поясничных позвонков на 8,3–9,5% [24] (уровень доказательности А). Превышение LSC P1NP через 3 мес лечения терипаратидом наблюдается у 83% женщин [31]. Однако, по данным другого РКИ, при лечении терипаратидом, в отличие от лечения алендронатом, наблюдается большая индивидуальная вариабельность изменений маркёров костного обмена (sCTX и bALP), наблюдаемых через 3 мес, и изменений МПК поясничных позвонков через 12 мес лечения, что не позволяет рекомендовать использование этих маркёров для предсказания изменений МПК [59]. Увеличение P1NP через 3 мес лечения терипаратидом или алендронатом достоверно выше у больных, отвечающих на лечение (превышение LSC значений МПК через 12–18 мес лечения), чем у больных, не отвечающих на него [25] (уровень доказательности А). Вместе с тем, показано, что использование P1NP для раннего выявления больных, у которых лечение терипаратидом или алендронатом неэффективно, не представляется возможным, поскольку значения маркёра через 3 мес лечения превышают LSC, установленные для P1NP [25]. Добавление терипаратида к ЗГТ через 1–6 мес сопровождается увеличением на 65–85% bALP и постепенным увеличением uNTX (через 12 мес) и через 12 мес ассоциируется с более выраженным (в 3–4 раза по сравнению с ЗГТ) увеличением МПК в позвоночнике и бедре [62] (уровень доказательности А). Добавление терипаратида (ежедневное или каждые 3 мес) к алендронату через 15 мес приводит к увеличению P1NP на 373%, bALP — на 116%, uNTX — на 93% и к увеличению МПК позвонков — на 5,4–6,1% ($p<0,001$ по сравнению с базальными уровнями) [15] (уровень доказательности В). Показано также, что увеличение на фоне лечения терипаратидом хотя бы одного из маркёров больше чем на 30% предсказывает увеличение МПК позвонков на 3% у 73% женщин с постменопаузальным остеопорозом [15] (уровень доказательности В), а также снижает риск переломов в 2 раза [20] (уровень доказательности А).

Таким образом, крупными рандомизированными клиническими исследованиями показано, что подавление костных маркёров уже через 3 мес антирезорбтивной терапии, а также раннее увеличение маркёра формирования P1NP на фоне лечения терипаратидом ассоциируется со значительным снижением риска переломов и отдалённым увеличением МПК (уровень доказательности B). Полученные данные указывают на то, что изменения маркёров могут дать ценную информацию об эффективности терапии в отношении риска переломов задолго до соответствующих изменений МПК (не менее чем через 12 мес) [10]. Небольшое, но превышающее LSC повышение P1NP может наблюдаться и при отсутствии эффекта лечения, однако при хорошем эффекте лечения степень повышения P1NP значительно выше [25] (уровень доказательности B).

На основании заключений большинства клинических руководств, а также мнения большинства экспертов рутинная лабораторная оценка женщин с установленным остеопорозом должна включать определение общего анализа крови, определение кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы, печёночных ферментов и креатинина в сыворотке крови. К дополнительным, но очень важным лабораторным тестам, по крайней мере у части больных, относятся электрофорез сывороточных белков, определение тиреотропного гормона и половых гормонов (эстрадиола у женщин и общего и свободного тестостерона у мужчин) (уровень D).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокие уровни костных маркёров (преимущественно NTX, CTX, P1NP, bALP и OC) указывают на ускорение костного обмена и могут рассматриваться в качестве факторов риска снижения МПК и риска возникновения переломов у женщин в постменопаузе. Возможность их использования для диагностики остеопороза и предсказания риска переломов не доказана (B)
Сочетание высоких уровней костных маркёров (преимущественно NTX, CTX, bALP и OC) со сниженной минеральной плотностью костной ткани и/или предшествующими переломами свидетельствует о повышении риска возникновения переломов в 2 раза (B)
Изменение маркёров резорбции (NTX мочи и CTX сыворотки) и маркёров формирования (P1NP и bALP) более чем на 30% от начального уровня через 3–6 мес лечения позволяет прогнозировать эффективность лечения бисфосфонатами, эстрогенами, кальцитонином и терипаратидом (увеличение МПК и снижение риска переломов) (A)
Определение маркёров костного обмена способствует увеличению приверженности пациентов к лечению (A)
Определение в крови общего кальция, фосфора, ПТГ и 25(OH)D_3, кальция и креатинина в утренней и суточной моче, клиренса креатинина, ТТГ у женщин в постменопаузе, а также тестостерона у мужчин способствует выявлению нарушений минерального и костного метаболизма, связанных со вторичным остеопорозом (D)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Маркёры образования (bALP и OC) и резорбции (NTX и CTX) костной ткани могут быть использованы для оценки скорости обмена кости у женщин в постменопаузе (B)
Повторное определение маркёров резорбции (NTX в моче и CTX в сыворотке крови) и маркёров формирования (P1NP и bALP) через 3 мес лечения может быть использовано для ранней оценки прогноза эффективности лечения. Изменение уровня маркёров на 30% и больше (снижение при антирезорбтивной терапии и увеличение при лечении терипаратидом) прогнозирует хорошую эффективность лечения (A)
Мониторирование маркёров костного обмена рекомендуется для увеличения приверженности пациентов к лечению (A)
Для дифференциальной диагностики первичного остеопороза и метаболических заболеваний скелета рекомендуется исследование общего Ca, фосфора, ПТГ и 25(OH)D_3, Ca и креатинина в утренней и суточной моче, клиренса креатинина и ТТГ у женщин, а также тестостерона у мужчин (D)
Перед началом лечения остеопороза патогенетическими средствами необходимо исследовать общий кальций и фосфор в сыворотке крови и уровень креатинина для выявления противопоказаний к лечению либо коррекции нарушений (D)

Список литературы

1. 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). — P. 51–59.

2. Arlot M., Meunier P.J., Boivin G., Haddock L. et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters // J. Bone Miner. Res. — 2005. — № 20(7). — P. 1244–1253.

3. Bauer D.C., Black D.M., Garnero P. et al. 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). — P. 1250-1258.

4. Bauer D.C., Garnero P., Hochberg M.C. et al. 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). — P. 292–299.

5. Bauer D.C., Garnero P., Bilezikian J.P. et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — № 91(4). — P. 1370–1375.

6. Black D.M., Bilezikian J.P., Ensrud K.E. et al. PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 2005. — № 353(6). — P. 555–565.

7. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // JAMA. — 2006. — № 296(24). — P. 2927–2938.

8. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 2007. — № 356(18). — P. 1809–1822.

9. Bonnick S., Saag K.G., Kiel D.P. et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — № 91(7). — P. 2631–2637.

10. Bonnick S.L., Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? // Am. J. Med. — 2006 Apr. — № 119 (4 Suppl 1). — S25–31. Review.

11. Bonnick S., Broy S., Kaiser F. et al. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density // Cuop Med. Res. Opin. — 2007. —N 23(6). — P. 1341–1349.

12. Chen P., Satterwhite J.H., Licata A.A. et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis // J. Bone Miner. Res. — 2005. — № 20(6). — P. 962–970.

13. Chesnut C.H. III, Azria M., Silverman S. et al. Salmon calcitonin: a review of cuopent and future therapeutic indications // Osteoporosis Int. — 2008. — № 19. — P. 479–491.

14. Colpan L., Gur A., Cevik R., Nas K., Sarac A.J. The effect of calcitonin on biochemical markers and zinc excretion in postmenopausal osteoporosis // Maturitas. — 2005. — № 51(3). — P. 246–253.

15. Cosman F., Nieves J., Zion M., Woelfert L. et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate // N. Engl. J. Med. — 2005. — № 353(6). — P. 566–575.

16. Cryer B., Binkley N., Simonelli C. et al. A randomized, placebo-controlled, 6-month study of once-weekly alendronate oral solution for postmenopausal osteoporosis // Am. J. Geriatr. Pharmacother. — 2005. — № 3(3). — P. 127–136.

17. Dane C., Dane B., Cetin A., Erginbas M. Comparison of the effects of raloxifene and low-dose hormone replacement therapy on bone mineral density and bone turnover in the treatment of postmenopausal osteoporosis // Gynecol Endocrinol. — 2007. — № 23 (7). — P. 398–403.

18. 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.

19. Delmas P.D., Recker O.P., Chesnut C.H. 3rd et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study // Osteoporos Int. — 2004. — № 15 (10). — P. 792–798.

20. Delmas P.D., Licata A.A., Reginster J.Y. et al. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover // Bone. — 2006. — № 39(2). — P. 237–243.

21. Delmas P.D., Vrijens B., Eastell R. et al. Improving Measurements of Persistence on Actonel Treatment (IMPACT) Investigators. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — № 92(4). — P. 1296–1304.

22. Devogelaer J.P., Brown J.P., Burckhardt P. et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis // Osteoporos Int. — 2007. — № 18(9). — P. 1211–1218.

23. Dobnig H., Sipos A., Jiang Y. et al. Early changes in biochemical markers of bone formation coopelate with improvements in bone structure during teriparatide therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — № 90(7). — P. 3970–3977.

24. Eastell R., Krege J.H., Chen P. et al. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide // Cuop. Med. Res. Opin. — 2006. — № 22(1). — P. 61–66.

25. Gallagher J.C., Rosen C.J., Chen P. et al. Response rate of bone mineral density to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis // Bone. — 2006. — № 39(6). — P. 1268–1275.

26. Favus M.J. Postmenopausal osteoporosis and the detection of so-called secondary causes of low bone density // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — № 90(6). — P. 3800–3801.

27. García-Pérez M.A., Moreno-Mercer J., Tarín J.J., Cano A. Similar efficacy of low and standard doses of transdermal estradiol in controlling bone turnover in postmenopausal women // Gynecol. Endocrinol. — 2006. — № 22(4). — P. 179–184.

28. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk // Osteoporos Int. — 2000. — № 11 (Suppl 6). — P. S55–65.

29. 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). — P. 1526–1536.

30. 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). — P. 50–63.

31. 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). — P. 188–196.

32. Greenspan S.L., Resnick N.M., Parker R.A. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — № 90(5). — P. 2762–2767.

33. Greenspan S.L., Bone H.G., Ettinger M.P. et al. Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial // Ann. Intern. Med. — 2007. — № 146(5). — P. 326–339.

34. Gur A., Colpan L., Cevik R. et al. Comparison of zinc excretion and biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate and calcitonin on bone in postmenopausal osteoporosis // Clin Biochem. — 2005. — № 38(1). — P. 66–72.

35. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2008. — № 19(4). — P. 399–428.

36. Kaskani E., Lyritis G.P., Kosmidis C. et al. Effect of intermittent administration of 200 IU intranasal salmon calcitonin and low doses of 1alpha(OH) vitamin D3 on bone mineral density of the lumbar spine and hip region and biochemical bone markers in women with postmenopausal osteoporosis: a pilot study // Clin. Rheumatol. — 2005. — № 24(3). — P 232–238.

37. Komi J., Lankinen K.S., DeGregorio M. et al.Effects of ospemifene and raloxifene on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women // J. Bone Miner. Metab. — 2006. — № 24(4). — P. 314–318.

38. Kuchuk N.O., van Schoor N.M., Pluijm S.M. et al.The association of sex hormone levels with quantitative ultrasound, bone mineral density, bone turnover and osteoporotic fractures in older men and women // Clin. Endocrinol (Oxf). — 2007. — № 67(2). — P. 295–303.

39. Lacativa P.G., de Farias M.L. Office practice of osteoporosis evaluation // Arq Bras Endocrinol. Metabol. — 2006 Aug. — № 50(4). — P. 674–684.

40. Löfman O., Magnusson P., Toss G., Larsson L. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study // Clin. Chim. Acta. — 2005. — № 356(1-2). — P. 67–75.

41. Majima T., Komatsu Y., Shimatsu A. et al. Efficacy of combined treatment with raloxifene and alfacalcidol on bone density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis // Endocr. J. — 2008. — № 55(1). — P. 127–134.

42. McClung M.R., Wasnich R.D., Hosking D.J. et al. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — № 89(10). — P. 4879–4885.

43. McClung M., Recker R., Miller P. et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate // Bone. — 2007. — № 41(1). — P. 122–128.

44. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 2004. — № 350(5). — P. 459–468.

45. Middleton E.T., Steel S.A., Doherty S.M. The effect of prior bisphosphonate exposure on the treatment response to teriparatide in clinical practice // Calcif Tissue Int. — 2007. — № 81(5). — P. 335–340.

46. Nenonen A., Cheng S., Ivaska K.K. et al. Serum TRACP 5b Is a Useful Marker for Monitoring Alendronate Treatment: Comparison With Other Markers of Bone Turnover // J. Bone Miner. Res. — 2005. — № 20(8). — P. 1804–1812.

47. Ofluoglu D., Karadag-Saygi E., Canbulat C. et al. Early effect of nasal salmon calcitonin on the bone marker Crosslaps // Rheumatol. Int. — 2006. — № 26(4). — P. 288–291.

48. Pouillès J.M., Trémollieres F.A., Ribot C. Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: physical and biochemical characteristics // Osteoporos Int. — 2006 Feb. — № 17(2). — P. 193–200.

49. Reid D.M., Hosking D., Kendler D. et al. Alendronic acid produces greater effects than risedronic acid on bone density and turnover in postmenopausal women with osteoporosis: results of FACTS –international // Clin. Drug Investig. — 2006. — № 26(2). — P. 63–74.

50. Rosen C.J., Hochberg M.C., Bonnick S.L. et al. Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study // J. Bone Miner. Res. — 2005. — № 20(1). — P. 141–151.

51. Roux C., Garnero P., Thomas T. et al. Comit Scientifique du GRIO. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis // Joint Bone Spine. — 2005 Jan. — № 72(1). — P. 26–31.

52. Russell R.G.G.,Watts N.B., Ebetino F.N., Rogers M.J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential inflence on clinical efficacy // Osteoporosis Int. — 2008. — № 19. — P. 733–759.

53. Saag K., Lindsay R., Kriegman A. et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density // Bone. — 2007 May. — № 40(5). — P. 1238–1243.

54. Sambrook P.N., Rodriguez J.P., Wasnich R.D. et al. Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up // Osteoporos Int. — 2004 Jun. — № 15(6). — P. 483–488.

55. Sarioglu M., Tuzun C., Unlu Z. et al. Comparison of the effects of alendronate and risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis // Rheumatol. Int. — 2006. — № 26(3). — P. 195–200.

56. Sarkar S., Reginster J.Y., Crans G.G. et al. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk // J. Bone Miner. Res. — 2004. — № 19(3). — P. 394–401.

57. Seibel M.J. Clinical application of biochemical markers of bone turnover // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. — 2006 Aug. — № 50(4). — P. 603–620.

58. Seibel M.J., Naganathan V., Barton I., Grauer A. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate // J. Bone Miner. Res. — 2004. — № 19(2). — P. 323–329.

59. Sellmeyer D.E., Black D.M., Palermo L. et al. Hetereogeneity in skeletal response to full-length parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis // Osteoporos Int. — 2007 Jul. — № 18(7). — P. 973–979.

60. Sornay-Rendu E., Munoz F., Garnero P. et al. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study // J. Bone Miner. Res. — 2005. — № 20(10). — P. 1813–1819.

61. Srivastava A.K., Libanati C., Hohmann O. et al. Acute effects of calcitonin nasal spray on serum C-telopeptide of type 1 collagen (CTx) levels in elderly osteopenic women with increased bone turnover // Calcif Tissue Int. — 2004. — № 75(6). — P. 477–481.

62. Ste-Marie L.G., Schwartz S.L., Hossain A. et al. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy // J. Bone Miner. Res. — 2006 Feb. — № 21(2). — P. 283–291.

63. Tähtelä R., Seppänen J., Laitinen K. et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in monitoring bisphosphonate treatment with clodronate: a comparison with urinary N-terminal telopeptide of type I collagen and serum type I procollagen amino-terminal propeptide // Osteoporos Int. — 2005. — № 16(9). — P. 1109–1116.

64. Tankó L.B., Bagger Y.Z., Alexandersen P. et al. Safety and efficacy of a novel salmon calcitonin (sCT) technology-based oral formulation in healthy postmenopausal women: acute and 3-month effects on biomarkers of bone turnover // J. Bone Miner. Res. — 2004. — № 19(9). — P. 1531–1538.

65. Välimäki M.J., Faoperons-Minguella J., Halse J. et al. Effects of risedronate 5 mg/d on bone mineral density and bone turnover markers in late-postmenopausal women with osteopenia: a multinational, 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III trial // Clin. Ther. — 2007. — № 29(9). — P. 1937–1949.

66. Worsfold M., Powell D.E., Jones T.J., Davie M.W. Assessment of urinary bone markers for monitoring treatment of osteoporosis // Clin. Chem. — 2004. — № 50(12). — P. 2263–2270.

1.5. ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА И РИСКА ПЕРЕЛОМОВ НА ОСНОВАНИИ АБСОЛЮТНОГО РИСКА

Поскольку основные характеристики прочности костной ткани — костная масса и качество кости, диагностика остеопороза сосредоточена вокруг этих параметров. В настоящее время отсутствуют какие-либо подходящие клинические методы оценки качества костной ткани независимо от МПК, поэтому в клинической практике диагностика ОП основывается на определении костной массы, эквивалентом которой является МПК.

Основная цель лечения ОП — снижение риска переломов, и косвенное доказательство этого — повышение МПК. Однако современные методы определения МПК с использованием DXA, обладая достаточной специфичностью, имеют низкую чувствительность и не всегда доступны. Нормальная МПК, измеренная с помощью DXA, не гарантирует, что перелом не наступит, поэтому нецелесообразно проводить популяционный скрининг (например, всех женщин в постменопаузальном периоде) [1]. Хорошо изучены факторы риска (ФР) ОП, и их легко определить у каждого пациента. В связи с этим в основу выявления больных, подходящих для назначения терапии, положена стратегия поиска, заключающаяся в установлении лиц с высоким риском переломов, и приоритетным направлением в диагностике становится не факт наличия остеопороза, а оценка риска развития перелома [2–4]. Для выявления лиц с высоким риском переломов широко используется подход с оценкой тех ФР, которые вносят значимый и независимый «вклад» в повышение риска переломов, особенно шейки бедра. К ним, прежде всего, относятся низкая масса тела [5], предшествующие переломы, связанные с хрупкостью костей [6], переломы бедра в семейном анамнезе [7], курение [8], длительное использование пероральных глюкокортикоидов [9], злоупотребление алкоголем [10], ревматоидный артрит [9], причины, вызывающие вторичный ОП [11] (см. раздел «Факторы риска остеопороза и переломов»).

Повышение уровней маркёров костного метаболизма в сыворотке крови и моче на 25–40% от пременопаузального уровня увеличивает в 2 раза риск развития переломов тел позвонков и периферических переломов, включая переломы бедра, независимо от возраста и МПК [12] (уровень доказательности А). Однако на сегодняшний день костные маркёры не включены в алгоритм диагностики риска переломов в связи с тем, что в репрезентативных когортах не доказано соответствие их изменения степени снижения прочности кости.

Вероятность перелома зависит от возраста, ожидаемой продолжительности жизни и от имеющегося относительного риска перелома, который на практике использовать достаточно проблематично. Поэтому, согласно рекомендациям Международной ассоциации по остеопорозу и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), риск перелома, обусловленного хрупкостью костей, должен выражаться в виде краткосрочного абсолютного риска (вероятности события за 10-летний период времени). Период 10 лет выбран потому, что он покрывает предполагаемую длительность лечения и включает развитие благоприятных эффектов, продолжающихся после прекращения терапии [3].

Основное преимущество применения показателя абсолютного риска — то, что он стандартизует конечные показатели различных инструментальных методов и участков измерения, применяемых для оценки риска. Более того, этот показатель позволяет учитывать наличие или отсутствие других важных факторов риска переломов, кроме МПК, и представлять всё в единой системе измерений.

Общие подходы к оценке вероятности переломов приведены на рис. 1-2. Согласно алгоритму оценки вероятности переломов, МПК должна измеряться только у пациентов со средней вероятностью, то есть в тех случаях, когда измерение МПК может повлиять на принятие решения о начале терапии. В некоторых случаях у пациентов с высоким риском, например, с наличием предшествующих переломов, лечение можно начинать без результатов денситометрии. Однако если есть возможность измерения МПК, её надо проводить с целью последующего наблюдения за эффективностью терапии.

Алгоритм выявления лиц с высоким риском переломов разработан в Великобритании экспертной группой специалистов ВОЗ под руководством J. Kanis. Он основывается на взаимодействии клинических ФР переломов, в том числе возраста, с учётом наличия или отсутствия данных о МПК. Используя компьютерную программу FRAX™ (http://www.shef.ac.uk/FRAX), можно рассчитать 10-летнюю вероятность перелома шейки бедра и других типичных переломов, связанных с ОП (позвонков, лучевой и плечевой костей) у лиц в возрасте от 40 до 90 лет [13] (уровень доказательности А).

Возможность перелома в течение последующих 10 лет может быть рассчитана у жителей стран, для которых установлена категория риска переломов. Страны, в том числе и Россия, которые на сегодняшний день не ранжированы по риску переломов (из-за отсутствия полных эпидемиологических данных по переломам), могут использовать категорию

Рис. 1-2. Алгоритм оценки вероятности переломов (адаптировано из [15]).

страны, показатели распространённости переломов в которой сходны с локальными статистическими данными [14].

Распространённость переломов разных локализаций в России в среднем близка к таковой в европейских странах (Англии, Германии), отнесённых к высокой категории риска. В тех странах, которым не присвоена категория риска переломов и которые не внесены в компьютерную программу, можно использовать ряд таблиц и диаграмм, основанных на комплексной оценке ФР, предлагаемых моделью FRAX. Например, индивидуальный риск развития типичных для остеопороза переломов в течение последующих 10 лет можно рассчитать на основании измерения МПК и присутствующего комплекса факторов риска (табл. 1-5).

Согласно табл. 1-5, у женщины в возрасте 60 лет с МПК шейки бедра −3,0 стандартных отклонений с ревматоидным артритом, принимающей глюкокортикоиды (2 ФР), вероятность развития перелома в последующие 10 лет жизни составляет 25% (19–34%), где 19–34% — не доверительный интервал, а реальный диапазон абсолютных рисков. Применительно к табл. 1-1 вторичные причины ОП, за исключением ревматоидного артрита, не учитываются в оценке риска переломов как отдельные ФР. Так, у женщины ввозрасте 60 лет с МПК шейки бедра −3,0 SD, с предшествующим переломом лучевой кости и язвенно-некротическим колитом в анамнезе (1 ФР) 10-летний риск развития перелома равен 18% (15–21%).

10-летняя вероятность развития типичных для остеопороза переломов для женщин может быть определена и без измерения МПК (табл. 1-6).

Исходя из табл. 1-6 для женщины в возрасте 60 лет с индексом массы тела (ИМТ) 20 кг/м^2, с предшествующим переломом лучевой кости, имеющей язвенно-некротический колит (2 ФР), риск развития остеопоротических переломов в течение последующих 10 лет жизни будет равен 15% (9–24%).

Новый подход к диагностике остеопороза, основанный на оценке вероятности переломов, позволяет начинать лечение у пациентов с предшествующими переломами при минимальной травме и в возрасте 65 лет и старше с наличием других ФР (группы высокого риска развития переломов) без измерения МПК, поскольку экономически обоснован вклад этих ФР в развитие переломов независимо от МПК. Женщинам моложе 65 лет, не имеющим переломов, для назначения терапии должно быть рекомендовано измерение МПК. У этого контингента терапевтическая тактика определяется сочетанием ФР и МПК: если у родителей пациентки были переломы шейки бедра, то специфическую терапию надо начинать при наличии Т-критерия<−1 SD; если используются глюкокортикоидные препараты, то лечение начинается при Т-критерии<−2 SD. Терапия также назначается при выявлении низкой МПК (Т-критерии<−2,5 SD) при наличии или отсутствии других факторов риска остеопороза и переломов (рис. 1-3).

Предлагаемая модель оценки абсолютного риска в последующие 10 лет жизни имеет определённые ограничения:

а) она не оценивает уровни (степени выраженности) факторов риска. Например, два предшествующих перелома имеют в 2 раза больший вес в оценке суммарного риска, чем один предшествующий перелом, но в модели это не учитывается. Глюкокортикоиды также оказывают дозозависимое влияние на формирование суммарного риска;

Таблица 1-5. 10-летняя вероятность (%) развития типичных для остеопороза переломов у женщин в возрасте 60 лет, основанная на измерении МПК шейки бедра (FRAX)

Количество факторов риска	МПК Т-критерий (стандартных отклонений)					
	−4,0	−3,0	−2,0	−1,0	0	1,0
0	23	12	7,7	5,5	4,6	4,1
1	32 (29–37)	18 (15–21)	11 (8,2–14)	8,0 (5,5–11)	6,8 (4,5–9,5)	6,0 (3,9–8,4)
2	44 (38–54)	25 (19–34)	16 (10–24)	12 (6,7–18)	9,8 (5,4–16)	8,6 (4,6–14)
3	58 (48–68)	35 (25–49)	23 (14–36)	16 (8,7–28)	14 (6,9–25)	12 (5,9–22)
4	71 (59–78)	46 (35–59)	31 (22–44)	22 (14–35)	19 (11–31)	17 (9,4–28)

Таблица 1-6. 10-летняя вероятность развития переломов, типичных для остеопороза, у женщин в возрасте 60 лет (FRAX) без измерения МПК

Количество факторов риска	ИМТ (кг/м²)							
	15	20	25	30	35	40	45
0	7,4	6,5	6,0	5,2	4,6	4,0	3,5
1	12 (8,4–16)	10 (7,2–13)	9,3 (6,5–12)	8,1 (5,6–11)	7,0 (4,9–9,2)	6,1 (4,2–8,0)	5,3 (3,7–7,0)
2	18 (11–26)	15 (9,0–24)	14 (7,9–22)	12 (6,9–20)	11 (5,9–17)	9,2 (5,1–15)	8,1 (4,4–13)
3	27 (16–40)	23 (13–36)	20 (11–34)	18 (9,5–30)	16 (8,2–27)	14 (7,1–24)	12 (6,1–21)
4	39(26–53)	33 (22–47)	29 (189–44)	26 (16–39)	23 (14–35)	20 (12–31)	17 (10–27)

б) в модели FRAX используется только МПК (Т-критерий) шейки бедра и нельзя использовать результаты измерений в других локализациях, так как Т- и Z-критерии весьма зависимы от оборудования, на котором проводится измерение костной массы. Только у женщин (но не у мужчин) можно использовать общий показатель МПК проксимального отдела бедра (Total hip).

Таким образом, модель оценки абсолютного риска не может предусмотреть все сценарии развития заболевания, и в практической деятельности надо полагаться на профессионализм и клиническое мышление врача. Более объективно оценивать абсолютный риск переломов у людей, ещё не начавших лечение, поскольку на фоне лечения показатель риска переломов будет переоценён в зависимости от эффективности проводимой терапии.

Рис. 1-3. Алгоритм назначения лечения остеопороза (адаптировано из [15]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка абсолютного риска перелома основывается на определении индивидуальной вероятности развития перелома в течение последующих 10 лет жизни (A)
Сочетание факторов риска у одного пациента имеет кумулятивный эффект и приводит к возрастанию абсолютного риска переломов (A)
Новый подход к диагностике остеопороза, основанный на определении абсолютного риска переломов, расширяет диапазон применения медикаментозной терапии (B)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Тактика врача должна основываться на определении абсолютного риска переломов, выражающегося в вероятности развития перелома в течение последующих 10 лет жизни (A)
Вероятность перелома оценивается по наличию комплекса факторов риска с учётом или без учёта МПК (A)
Оценка абсолютного риска позволяет начинать лечение без учёта данных МПК у пациентов с предшествующими переломами при минимальной травме, а также в возрасте 65 лет и старше с наличием других факторов риска (B)
У пациентов моложе 65 лет терапевтическая тактика определяется на основании сочетания факторов риска и результатов денситометрии (B)
Для большей объективности абсолютный риск должен оцениваться у людей, не начавших лечение (D)

Список литературы

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. — WHO, Geneva, Switzerland: WHO, 1994.

2. Kanis J.A., Gluer C.C. for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry // Osteoporosis Int. — 2000. — № 11. — P. 192–202.

3. Kanis J.A., Black D., Cooper C. et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis // Osteoporosis Int. — 2002. — № 3. — P. 527–536.

4. National Institutes for Health Consensus development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy // JAMA. — 2001. — № 285. — P. 785–795.

5. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johanson H., Johnell O., Delmas P.D. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 1330–1338.

6. Johnell O., Kanis J.A., Oden A. et.al. Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures // J. Bone Miner. Res. — 2005. — № 20. — P. 1185–1194.

7. Kanis J.A., Johanson H., Oden A. et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis // Bone. — 2004. — № 35. — P. 1029–1037.

8. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis // Osteoporosis Int. — 2006. — № 16. — P. 155–162.

9. Kanis J.A., Johanson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk // J. Bone Miner. Res. — 2000. — № 19. — P. 893–899.

10. Kanis J.A., Johanson H., Johnell O. et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture// Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 737–742.

11. Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, Sheffield.

12. Johnell O., Oden A., De Laet C. et al. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability // Osteoporosis Int. — 2002. — № 13. — P. 523–526.

13. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johanson H. and McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK // Osteoporosis Int. — 2008 April. — № 19(4). — P. 385–397.

14. Kanis J.A., Johnell O., De Laet C., Johanson H., Oden A., Ogelsby A.K. International variations of hip fracture probability; implications for risk assessment // J. Bone Miner. Res. — 2002. — № 17. — P. 1237–1244.

15. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporosis Int. — 2008. — № 19. — P. 399–428.

2. Профилактика и лечение остеопороза

2.1. НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

2.1.1. Физическая активность

Малоподвижный образ жизни — фактор риска остеопороза [1–3]. Люди, ведущие малоподвижный образ жизни, быстрее теряют костную массу в сравнении с людьми, ведущими активный образ жизни [4]. Регулярные физические упражнения полезны для лиц любого возраста.

В целом относительно здоровья костной ткани различают две основные категории физических упражнений [1, 3, 4]:

- упражнения с нагрузкой весом тела при передвижении, включая аэробику, оздоровительный бег, игровые виды спорта на поле, теннис, гимнастику и ходьбу (ходьба рассматривается как упражнение с нагрузкой весом тела низкой интенсивности). Они характеризуются тем, что выполняются из положения стоя. Упражнения с нагрузкой весом тела преследуют цель воздействовать нагрузкой на области, наиболее подверженные остеопорозу (позвоночник, проксимальный отдел бедра) [1]. Данные упражнения уменьшают уровень костной потери или приводят к некоторому приросту (на 1% в год), по крайней мере, на короткий период времени [5] (уровень доказательности А). Доказано положительное влияние аэробики на повышение МПК позвоночника и лучевой кости [6] (уровень доказательности А), а также на замедление скорости потери МПК в шейке бедра [7–9] (уровень доказательности С). Упражнения с нагрузкой весом тела более эффективны для всех возрастов, чем силовые упражнения и упражнения на выносливость [1, 3, 5] (уровень доказательности А). При этом важно иметь в виду, что бег на длинную дистанцию нежелателен при остеопорозе, а некоторые высокоинтенсивные упражнения с нагрузкой весом, при которых обе ноги отрываются от пола (например, прыжки), противопоказаны [1] (уровень доказательности D). Ходьба в сравнении с обычной ежедневной активностью оказалась эффективной в приросте МПК позвоночника и бедренной кости [6, 4] (уровень доказательности А). При этом ходьба полезна не только для повышения МПК, но и для улучшения здоровья в целом [1]. Занятия ходьбой должны быть регулярными, повторяющимися, с нарастающей интенсивностью: не менее 4 ч в неделю, оптимальная дистанция для пациента — 12 км в неделю, делится на 3–4 раза и распределяется равномерно. Доказана большая эффективность интенсивной ходьбы с увеличением скорости или угла наклона плоскости. Упражнения на ходьбу можно выполнять на специализированных тренажёрах (беговая дорожка). Угол наклона дорожки, а также скорость вращения ленты подбираются индивидуально. Прирост костной массы также зависит от дистанции: для достижения наилучшего эффекта необходимо постепенное увеличение дистанции ходьбы [4] (уровень доказательности С);
- силовые упражнения, к которым относятся упражнения, выполняемые через сопротивление (поднятие тяжести, бодибилдинг, плавание, езда на велосипеде, занятия на тренажёрах, занятия с эластичными лентами). При низком сопротивлении они рассматриваются как упражнения на выносливость. Подтверждено влияние силовых упражнений на увеличение мышечной силы [10–13] и улучшение некоторых функциональных показателей: например, скорости ходьбы, времени вставания со стула [10], а также на прирост МПК в позвоночнике [6] и замедление потери МПК в бедре [14]. Следует иметь в виду, что любые силовые упражнения специфичны для определённой области тела и определённой группы мышц: например, четырёхглавой мышцы, мышц, разгибающих позвоночник [1, 4], и менее строго ассоциируются с высокими цифрами МПК, чем упражнения с нагрузкой весом тела [1, 3, 5], хотя имеются данные о том, что силовые упражнения, направленные на мышцы верхних конечностей, могут увеличивать МПК в бедре, возможно, за счёт системного действия [15]. Силовые упражнения высокой интенсивности не всегда приемлемы для пациентов с остеопорозом и чаще рекомендованы более молодым женщинам для профилактики остеопороза и падений [4].

Дополнительное значение при остеопорозе могут иметь занятия, направленные на тренировку равновесия, к которым относятся танцы. Они приводят к улучшению реакции и равновесия у пациентов, а следовательно, к снижению риска падений [4]. Доказана эффективность комплекса упражнений Тайцзи в улучшении реакции и снижении риска падений [4] (уровень доказательности А). Однако при назначении данных упражнений следует учитывать, что сами по себе они не оказывают

влияния на МПК [16] (уровень доказательности А). На тренировку координации направлены также и некоторые другие упражнения, например, выполняемые в ходьбе: ходьба на носочках, ходьба боком, ходьба при высоком поднятии ног, ходьба по одной линии (пятка к носку), а также упражнения, выполняемые в положении стоя на одной ноге, что приводит к улучшению координации и снижению риска падений [17–19] (уровень доказательности С).

В последнее время появились данные об эффективности упражнений с вибрацией тела пациента, выполняемых на специальных виброплатформах. Отмечено уменьшение боли в спине, улучшение координации и даже прирост МПК бедра после длительного периода выполнения таких упражнений [20, 21] (уровень доказательности С).

При остеопорозе необходимы все три вышеперечисленных компонента физических программ (упражнения с нагрузкой весом тела, силовые упражнения, тренировка равновесия) [1–3]. Исследования последних 3 лет подтверждают эффективность данных упражнений в приросте МПК, увеличении мышечной силы, улучшении координации, снижении риска падений и улучшении общего здоровья [7–9, 11–15, 17–19, 22]. Все программы физической активности должны разрабатываться индивидуально, с учётом возраста, диагноза, сопутствующих заболеваний и состояния пациента [4] (уровень доказательности А). Для выбора программы упражнений следует руководствоваться рекомендациями специалистов по лечебной физкультуре [1, 4]. Чтобы быть эффективными, программы физических упражнений при остеопорозе должны быть нарастающими по интенсивности, делиться равномерно и не должны выполняться пациентом за раз [4] (уровень доказательности А). Положительный эффект упражнений на МПК зависит от регулярности и частоты выполнения упражнений [22]. Полезны даже простые упражнения, выполняемые по несколько минут в день, но при условии их регулярного повторения в течение продолжительного периода времени. Так, упражнение, выполняемое лёжа на животе с поднятием и удерживанием верхней части туловища, увеличивает силу разгибателей позвоночника и улучшает качество жизни [11]. Упражнение в положении стоя поочерёдно то на одной, то на другой ноге по одной минуте, 3 раза в день уменьшает риск падений [18]. Сочетание последнего упражнения с тренировкой четырёхглавой мышцы бедра улучшает координацию движений, уменьшает риск падений и переломы, связанные с падениями [19] (уровень доказательности С).

Упражнения, выполняемые в позднем периоде жизни, даже в возрасте старше 90 лет, могут увеличивать мышечную массу и мышечную силу в два и более раза, что ведёт к улучшению функциональной способности, отсрочке времени потери независимости и к улучшению качества жизни [2].

Рекомендуется постоянно поддерживать мотивацию к выполнению упражнений у пациентов, в том числе с помощью образовательных программ [23] (уровень доказательности С). Поддержание мотивации значительно увеличивает комплаентность при выполнении упражнений [4] (уровень доказательности А).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Упражнения с нагрузкой весом тела при передвижении уменьшают уровень костной потери или приводят к некоторому приросту костной массы, по крайней мере в течение короткого периода. Силовые упражнения и упражнения на выносливость в меньшей степени ассоциируются с более высокими цифрами МПК, чем упражнения с нагрузкой весом (А)
Индивидуально подобранные программы упражнений с включением силовых упражнений, тренировки равновесия и ходьбы уменьшают риск падений у пожилых женщин (А)
Аэробика и силовые упражнения повышают МПК позвоночника и приводят к замедлению МПК в бедре, а ходьба повышает МПК в позвоночнике и бедре (А)
Физические упражнения и ходьба приводят к улучшению качества жизни пожилых людей (В)

РЕКОМЕНДАЦИИ

При остеопорозе необходимо использовать комплекс компонентов физических программ: упражнения с нагрузкой весом тела, силовые упражнения и тренировку равновесия, которые должны быть частью стратегии лечения остеопороза (А)
Женщинам в любом возрасте для профилактики остеопороза и улучшения общего здоровья следует выполнять программы физических упражнений, в которые включаются упражнения с нагрузкой весом тела, например ходьбу (А)
Женщинам с остеопорозом высокоинтенсивные упражнения с нагрузкой весом тела, включающие прыжки, противопоказаны (D)
Для пожилых женщин с риском падений должны разрабатываться индивидуальные программы физических упражнений, включающие ходьбу, тренировку равновесия и упражнения на увеличение мышечной силы, с целью снижения риска падений и улучшения качества жизни (А)

Все программы физической активности должны разрабатываться индивидуально, с учётом возраста, диагноза, сопутствующих заболеваний и состояния пациента (A)
Рекомендации по физической активности для мужчин должны основываться на рекомендациях, разработанных для женщин (D)

Список литературы

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. — June 2003. — www.sign.ac.uk.
2. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 3rd edition. — July 2006. — www.icsi.org.
3. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. — 2002. — № 167 (10 suppl). — P. S1–S3.
4. Bonaiuti D., Arioli G., Diana G. PubMed SIMFER Rehabilitation treatment Guidelines in postmenopausal and senile Osteoporosis // EURA MEDICOPHYS. — 2005. — № 41. — P. 315–337.
5. Wolff I., van Croonenborg J., Kemper H.C.G. et al. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women // Osteoporosis Int. — 1999. — № 9. — P. 1–12.
6. Bonaiuti D., Shea B., Iovine R. et al. «Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women»: Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Musculoskeletal Injuries Group trials register (update 27.02.2002).
7. Young C.M., Weeks B.K., Beck B.R. Simple, novel physical activity maintains proximal femur bone mineral density, and improves muscle strength and balance in sedentary, postmenopausal Caucasian women // Osteoporos Int. — 2007 Oct. — № 18(10). — P. 1379–1387.
8. Korpelainen R., Keinänen-Kiukaanniemi S., Heikkinen J. Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention // Osteoporos Int. — 2006 Jan. — № 17(1). — P. 109–118.
9. Engelke K., Kemmler W., Lauber D. Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2006 Jan. — № 17(1). — P. 133–142.
10. Latham N., Anderson C., Bennett D. et al. «Progressive resistance strength training for physical disability in older people»: Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Musculoskeletal Injuries Group trials register (update 03.10.2002).
11. Hongo M., Itoi E., Sinaki M. et al. Effect of low-intensity back exercise on quality of life and back extensor strength in patients with osteoporosis: a randomized controlled trial // Osteoporos Int. — 2007 Oct. — № 18(10). — P. 1389–1395.
12. Karinkanta S., Heinonen A., Sievänen H. A multi-component exercise regimen to prevent functional decline and bone fragility in home-dwelling elderly women: randomized, controlled trial // Osteoporos Int. — 2007 Apr. — N 18(4). — P. 453–462.
13. Englund U., Littbrand H., Sondell A. A 1-year combined weight-bearing training program is beneficial for bone mineral density and neuromuscular function in older women // Osteoporos Int. — 2005 Sep. — № 16(9). — P. 1117–1123.
14. Stengel S.V., Kemmler W., Pintag R. Power training is more effective than strength training for maintaining bone mineral density in postmenopausal women // J. Appl. Physiol. — 2005 Jul. — № 99(1). — P. 181–188.
15. Judge J.O., Kleppinger A., Kenny A. Home-based resistance training improves femoral bone mineral density in women on hormone therapy // Osteoporos Int. — 2005 Sep. — № 16(9). — P. 1096–1108.
16. Lee M.S., Pittler M.H., Shin B.C., Ernst E. Tai chi for osteoporosis: a systematic review // Osteoporos Int. — 2008 Feb. — № 19(2). — P. 139–146.
17. Madureira M.M., Takayama L., Gallinaro A.L. Balance training program is highly effective in improving functional status and reducing the risk of falls in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial // Osteoporos Int. — 2007 Apr. — № 18(4). — 419–425.
18. Sakamoto K., Nakamura T., Hagino H. Effects of unipedal standing balance exercise on the prevention of falls and hip fracture among clinically defined high-risk elderly individuals: a randomized controlled trial // J Orthop Sci. — 2006 Oct. — № 11(5). — P. 467–472.
19. Kita K., Hujino K., Nasu T. A simple protocol for preventing falls and fractures in elderly individuals with musculoskeletal disease // Osteoporos Int. — 2007 May. — № 18(5). — P. 611–619.
20. Gusi N., Raimundo A., Leal A. Low-frequency vibratory exercise reduces the risk of bone fracture more than walking: a randomized controlled trial // BMC Musculoskelet Disord. — 2006 Nov 30. — № 7. — P. 92.

21. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y., Uzawa M. Effect of whole-body vibration exercise on lumbar bone mineral density, bone turnover, and chronic back pain in post-menopausal osteoporotic women treated with alendronate // Aging Clin. Exp Res. — 2005 Apr. — № 17(2). — P. 157–163.

22. Cussler E.C., Going S.B., Houtkooper L.B. Exercise frequency and calcium intake predict 4-year bone changes in postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2005 Dec. — № 16(12). — P. 2129–2141.

23. Shirazi K.K., Wallace L.M., Niknami S. et al. A home-based, transtheoretical change model designed strength training intervention to increase exercise to prevent osteoporosis in Iranian women aged 40–65 years: a randomized controlled trial // Health Educ. Res. — 2007 Jun. — № 22(3). — P. 305–317.

2.1.2. Образовательные программы

Оценка информированности по вопросам ОП среди лиц старших возрастных групп показала, что, несмотря на то, что опрашиваемые имели относительно хорошее общее представление о заболевании, знания по конкретным вопросам (осложнения, профилактика, лечение) были невысокими. Показан хороший уровень знаний о таких факторах риска ОП, как недостаточное поступление кальция и низкая физическая активность, но в то же время информированность о других факторах риска относительно низкая, также как и о рекомендациях по приёму кальция и о других профилактических мероприятиях [1, 2] (уровень доказательности B).

Оценка факторов, влияющих на информированность, позволила выявить ряд закономерностей. Во-первых, женщины лучше мужчин осведомлены по вопросам ОП. Во-вторых, знания лучше у лиц с более высоким образовательным цензом. В-третьих, на уровень знаний об ОП положительно влияет наличие родственников или знакомых, имеющих это заболевание. В-четвёртых, лучшая осведомлённость отмечается у тех, кто ранее уже получал информацию об ОП, кому проводилась денситометрия или кто получал лечение ОП [1, 2] (уровень доказательности B).

Основная цель образовательных программ — повышение настроенности пациентов на диагностику ОП, повышение выявляемости путём проведения денситометрии и повышение мотивации к выполнению лечебно-профилактических мероприятий. Влияние информированности пациентов по вопросам ОП на проведение денситометрии, профилактики

и лечения ОП оценивалось в ряде одномоментных исследований и клинических испытаний. При этом тестировались самые разные формы образования пациентов (листовки, брошюры для пациентов, в том числе выдаваемые фармацевтами, лекции с демонстрацией материала на слайдах, показ видеофильмов, беседы по телефону, письма пациентам с информацией об ОП, индивидуальные собеседования, длительные обучающие программы с возможностью дискуссии и интерактивного общения) [3–20]. Оказалось, что не всегда образовательные программы инициируют какие-либо лечебно-профилактические мероприятия со стороны пациентов. Чаще такой эффект оказывают образовательные программы с использованием интерактивных методов обучения [1] (уровень доказательности B). Получение общей информации об ОП посредством письма или путём получения листовок может вообще не повлиять на изменение образа жизни и лечение [8, 9] (уровень доказательности B). Объём образовательных программ также может быть различным. Доказана роль однонаправленных образовательных программ, посвящённых узким вопросам ОП (обучение рациональному питанию, приёму кальция, профилактике ОП, обучение выполнению упражнений) с последующим изменением факторов, на которые нацелены эти программы (увеличение употребления молочных продуктов, приём кальция, витамина D, увеличение приверженности к выполнению упражнений) [5, 6, 12] (уровень доказательности B). В ряде случаев даже простое информирование пациентов о результатах денситометрии может приводить к увеличению потребления кальция [4], но этот эффект непостоянен [7].

Другой, не менее важный фактор, определяющий эффективность образовательных программ, помимо их формы, — выбор категории пациентов, на которую нацелена образовательная программа. Так, в группах здоровых пременопаузальных женщин без риска ОП даже обучение в небольших группах по несколько человек может оказать не лучший эффект, чем выдача листовки [9]. Другая ситуация наблюдается при обучении пациентов с высоким риском ОП. Ряд исследований последних лет направлен на улучшение выявляемости и лечения ОП среди пациентов, имеющих переломы при низком уровне травмы [3, 7, 13–15, 17–20]. Как правило, информирование таких пациентов по основным вопросам ОП и о возможной связи перелома с ОП нацеливает их на диагностику и лечение (уровень доказательности B). Дополнительный фактор, усиливающий эффект самой образовательной программы, — источник информации для пациента. Получение письма с информацией об ОП, даже с направлением на бесплатную денситометрию, приводя к увеличению числа проведённых денситометрий, может не увеличивать число пациентов, получающих ле-

чение ОП, если при этом врач не нацеливает пациента на проведение лечения [7]. Больше мотивированы к обследованию и лечению пациенты, которые, помимо образовательных программ, получили рекомендации от врача (травматолога, врача общей практики, специалиста по остеопорозу) [13, 20] (уровень доказательности В). Ещё лучший и более устойчивый эффект достигается, если существует связь травматолога с врачом общей практики и информацию об ОП от травматолога получает не только пациент, но и врач первичного звена, которому посылают данные о пациенте и информационное сопровождение с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению остеопороза. При этом частота проведения денситометрии возрастает до 80–92% [15, 18], а лечение ОП получают 38–57% пациентов [3, 14, 17, 19] (уровень доказательности В).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Образовательные программы по остеопорозу стимулируют пациентов к проведению лечебно-профилактических мероприятий и повышают приверженность лечению (В)
Наиболее эффективны образовательные программы с использованием интерактивных методов обучения или программы, проводимые среди пациентов высокого риска остеопороза и переломов (В)
Повышение мотивации пациентов к проведению профилактических и лечебных мероприятий достигается при сочетании получения пациентом образовательной программы и рекомендаций от врача при индивидуальном консультировании (В)
Преемственность между травматологами и врачами первичного звена при предоставлении информации как пациенту, так и лечащему врачу, повышает приверженность лечению пациентов с переломами костей при низком уровне травмы (В)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Образовательные программы по остеопорозу рекомендованы всем пациентам с остеопорозом, а также лицам без остеопороза, чтобы стимулировать проведение профилактических и лечебных мероприятий и повысить приверженность лечению (В)
Для повышения приверженности лечению необходимо сочетание образовательных программ по остеопорозу и индивидуального консультирования, а в случае переломов костей при низком уровне травмы — ещё и преемственность между травматологом и врачом первичного звена (В)

Список литературы

1. Werner P. Knowledge about osteoporosis: assessment, coopelates and outcomes // Osteoporos Int. — 2005 Feb. — № 16(2). — P. 115–127.
2. Majumdar S.R., Johnson J.A., McAlister F.A. et al. Multifaceted intervention to improve diagnosis and treatment of osteoporosis in patients with recent wrist fracture: a randomized controlled trial // CMAJ. — 2008 Feb 26. — N 178(5). — P. 569–575.
3. Estok P.J., Sedlak C.A., Doheny M.O., Hall R. Structural model for osteoporosis preventing behavior in postmenopausal women // Nurs Res. — 2007. — № 56(3). — P. 148–158.
4. Manios Y., Moschonis G., Katsaroli I. et al. Changes in diet quality score, macro- and micronutrients intake following a nutrition education intervention in postmenopausal women // J. Hum. Nutr. Diet. — 2007 Apr. — № 20(2). — P. 126–131.
5. Shirazi K.K., Wallace L.M., Niknami S. A home-based, transtheoretical change model designed strength training intervention to increase exercise to prevent osteoporosis in Iranian women aged 40–65 years: a randomized controlled trial // Health Educ. Res. — 2007 Jun. — № 22(3). — P. 305–317.
6. Bliuc D., Eisman J.A., Center J.R. A randomized study of two different information-based interventions on the management of osteoporosis in minimal and moderate trauma fractures // Osteoporos Int. — 2006. — № 17(9). — P. 1309–1317.
7. Guilera M., Fuentes M., Grifols M. et al. Does an educational leaflet improve self-reported adherence to therapy in osteoporosis? The OPTIMA study // Osteoporos Int. — 2006. — № 17(5). — P. 664–671.
8. Solomon D.H., Finkelstein J.S., Polinski J.M. et al. A randomized controlled trial of mailed osteoporosis education to older adults // Osteoporos Int. — 2006. — № 17(5). — P. 760–767.
9. Winzenberg T., Oldenburg B., Frendin S. et al. The effect on behavior and bone mineral density of individualized bone mineral density feedback and educational interventions in premenopausal women: a randomized controlled trial // BMC Public Health. — 2006 Jan 23. — № 6. — P. 12.
10. Chan M.F., Ko C.Y., Day M.C. The effectiveness of an osteoporosis prevention education programme for women in Hong Kong: a randomized controlled trial // J. clin. Nurs. — 2005 Oct. — № 14(9). — P. 1112–1223.
11. McDonough R.P., Doucette W.R., Kumbera P., Klepser D.G. An evaluation of managing and educating patients on the risk of glucocorticoid-induced osteoporosis // Value Health. — 2005 Jan-Feb. — № 8(1). — P. 24–31.

12. Gardner M.J., Brophy R.H., Demetrakopoulos D. et al. Interventions to improve osteoporosis treatment following hip fracture. A prospective, randomized trial // J. Bone Joint Surg. Amer. — 2005 Jan. — № 87(1). — P. 3–7.

13. Majumdar S.R., Rowe B..H, Folk D. et al. A controlled trial to increase detection and treatment of osteoporosis in older patients with a wrist fracture // Ann. intern. Med. — 2004 Sep 7. — № 141(5). — P. 366–373.

14. Ashe M., Khan K., Guy P. et al. Wristwatch-distal radial fracture as a marker for osteoporosis investigation: a controlled trial of patient education and a physician alerting system // J. Hand Ther. — 2004 Jul-Sep. — № 17(3). — P. 324–328.

15. Kulp J.L., Rane S., Bachmann G. Impact of preventive osteoporosis education on patient behavior: immediate and 3-month follow-up // Menopause. — 2004 Jan-Feb. — № 11(1). — P. 116–119.

16. Bahrs C., Türk A., Eingartner C. at al. Evaluation of a strategy for the management of accompanying osteoporosis after inpatient treatment of fragility fractures // Z. Orthop. Unfall. — 2008 Jan-Feb. — № 146(1). — P. 52–58.

17. Cadarette S.M., Gignac M.A., Beaton D.E. et al. Psychometric properties of the «Osteoporosis and You» questionnaire: osteoporosis knowledge deficits among older community-dwelling women // Osteoporos Int. — 2007 Jul. — № 18(7). — P. 981–989.

18. Kuo I., Ong C., Simmons L. at al. Successful direct intervention for osteoporosis in patients with minimal trauma fractures // Osteoporos Int. — 2007 Dec. — № 18(12). — P. 1633–1639.

19. Che M., Ettinger B., Liang J. at al. Outcomes of a disease-management program for patients with recent osteoporotic fracture // Osteoporos Int. — 2006. — № 17(6). — P. 847–854.

20. Johnson S.L., Petkov V.I., Williams M.I. at al. Improving osteoporosis management in patients with fractures // Osteoporos Int. — 2005 Sep. — № 16(9). — P. 1079–1085.

2.1.3. Профилактика падений

Падения — фактор риска переломов, в связи с чем факторы, повышающие риск падений, и сами падения необходимо учитывать при оценке риска переломов [1–4]. Около 30% людей старше 65 лет имеют хотя бы одно падение в год, а среди лиц старше 80 лет падения регистрируются у каждого второго. Падения ведут к переломам, независимо от того, есть ли у пациента остеопороз, однако среди лиц, страдающих остеопорозом, риск переломов выше у тех, у кого имеется склонность к падениям [3]. Устранение факторов, увеличивающих риск падений, эффективно в профилактике падений [2].

К настоящему времени доказана роль физических упражнений в профилактике падений. Показано, что индивидуально подобранные программы физических упражнений способны предотвратить костные потери или увеличить минеральную плотность кости на 1% в год в поясничных позвонках и шейки бедра у пре- и постменопаузальных женщин. У лиц старше 65 лет индивидуально подобранные программы физических упражнений с постепенным увеличением мышечной силы, тренировкой равновесия и ходьбой уменьшают риск падений и количество самих падений. В то же время групповые программы упражнений (не подобранные индивидуально) не оказывают влияния на снижение этого риска [3].

Кроме физических упражнений в профилактике падений у пожилых людей независимо от того, наблюдались ли случаи падения в прошлом или нет, эффективны многокомпонентные программы, включающие оценку и изменение факторов окружающей среды, улучшение общего состояния здоровья, увеличение физической активности и отмену психотропных препаратов [3]. Однако для лиц, не имеющих случаев падений в прошлом, только лишь оценка и изменение домашней обстановки не уменьшают риск падений [3].

Для снижения риска падений женщинам в пери- и постменопаузе также рекомендовано выявлять и лечить неврологические и костно-мышечные заболевания (артриты), а также заболевания, сопровождающиеся нарушением чувствительности, при которых увеличивается частота падений. Необходимо также корригировать дозу препаратов, обладающих седативным действием, тренировать координацию и походку. Женщинам более старшего возраста необходимо дополнительно рекомендовать носить устойчивую обувь на низком каблуке, закреплять ковры и болтающиеся провода, уменьшить загромождения, держать свободными коридоры, проходы и лестницы, использовать нескользкие коврики и поручни в ваннах, а также поручни вдоль лестниц [4].

Вопрос профилактики падений у пожилых освещён в систематическом обзоре, в который были включены 62 клинических испытания [5]. Результаты показали эффективность в отношении частоты падений у пожилых людей многокомпонентных программ, включающих коррекцию зрения, отмену психотропных медикаментов, учёт и лечение сопутствующих заболеваний, выполнение физических упражнений, тренировку

равновесия, оценку и изменение домашней обстановки, обучение стереотипу движений (ОР=0,73; 95% ДИ 0,63; 0,85), в том числе среди лиц с повышенным риском падений (ОР=0,86; 95% ДИ 0,76; 0,98) и резидентов домов престарелых (ОР=0,60; 95% ДИ 0,50; 0,73). Доказана польза оценки и изменения домашней обстановки у пожилых лиц с анамнезом падений (ОР 0,66; 95% ДИ 0,54; 0,81) и польза отмены психотропных медикаментов (ОР 0,34; 95% ДИ 0,16; 0,74).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многокомпонентные программы, включающие коррекцию зрения, отмену психотропных медикаментов, учёт и лечение сопутствующих заболеваний, оценку и изменение домашней обстановки, обучение стереотипу движений, эффективны в профилактике падений у лиц пожилого возраста (A)
Индивидуально подобранные программы физических упражнений с постепенным увеличением мышечной силы, тренировкой равновесия и ходьбой уменьшают риск падений среди лиц старше 65 лет (A)
Выявление и лечение неврологических и костно-мышечных заболеваний, при которых увеличивается частота падений, коррекция дозы препаратов, обладающих седативным действием, тренировка координации и походки уменьшают риск падений среди женщин в пери- и постменопаузе (D)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Пожилым людям для профилактики падений рекомендованы многокомпонентные программы, включающие коррекцию зрения, отмену психотропных медикаментов, учёт и лечение сопутствующих заболеваний, оценку и изменение домашней обстановки, обучение стереотипу движений (A)
Лицам старше 65 лет с целью профилактики падений показаны индивидуально подобранные программы физических упражнений с постепенным увеличением мышечной силы, тренировкой равновесия и ходьбой (A)
Рекомендуется выявлять и лечить неврологические и костно-мышечные заболевания (артриты), а также заболевания, сопровождающиеся нарушением чувствительности, при которых увеличивается частота падений, корригировать дозу препаратов, обладающих седативным действием, тренировать координацию и походку (D)

Лицам более старшего возраста дополнительно рекомендуется закреплять ковры и болтающиеся провода, держать свободными коридоры, проходы и лестницы, использовать нескользкие коврики и поручни в ваннах, а также поручни вдоль лестниц, носить устойчивую обувь на низком каблуке (D)
Для оценки риска падений у лиц старше 65 лет целесообразно использовать следующие тесты (D): ∨ стояние на одной ноге с открытыми глазами (менее 10 с); ∨ невозможность пройти без остановки 100 м; ∨ невозможность вставания со стула без опоры на руки

Список литературы

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) № 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. — June 2003. — www.sign.ac.uk.
2. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 3rd edition. — July 2006. — www.icsi.org.
3. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. — 2002. — № 167 (10 suppl). — P. S1–S34.
4. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. — 2003. — Vol. 9, № 6. — P. 544–564.
5. Gillespie L.D., Gillespie W.J., Robertson M.S. et al. Interventions for preventing falls in elderly people: Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Musculoskeletal Injuries Group trials register, Update 14.07.2003.

2.1.4. Протекторы бедра

В существующих клинических рекомендациях указывается, что цель применения протекторов бедра — предотвращение перелома проксимального отдела бедра благодаря ношению защитного устройства, абсорбирующего или отклоняющего удар при падении (рис. 2-1).

Протектор бедра представляет собой нижнее белье определённого дизайна, на боковую поверхность которого с помощью карманов или

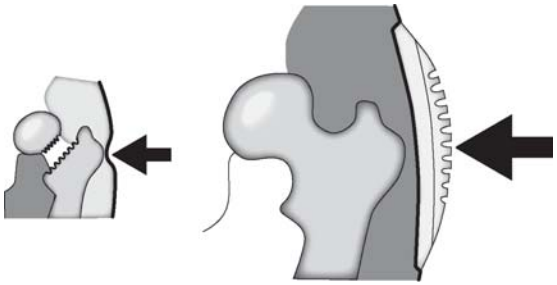


Рис. 2-1. Механизм защиты проксимального отдела бедра с помощью протектора.

специальных креплений фиксируются пластиковые или пенопластовые прокладки (рис. 2-2).

Протекторы бедра не уменьшают риск падений. Положительные результаты были найдены во многих, но не во всех исследованиях [2]. Протекторы бедра были эффективны у хрупких пожилых людей, живущих в домах престарелых [3]. Однако только 25–30% из этой группы выполняют рекомендации врача носить протекторы бедра. Основная причина — раздражение кожи [6].

Протекторы бедра следует предлагать пациентам, имеющим высокий риск развития перелома шейки бедра: худым, хрупким, тем, кто падал в прошлом, уже перенёс перелом шейки бедра, имеющим достоверные факторы риска падений, такие, как постуральная гипотензия, нарушения

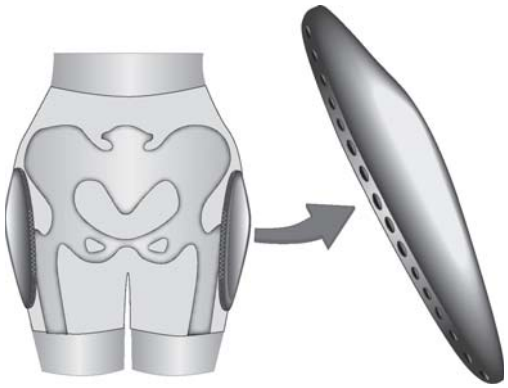


Рис 2-2. Дизайн протектора бедра.

баланса. При наличии подобных факторов риска не имеет значение, есть у них остеопороз или нет [2].

Согласно данным систематического обзора [7], нет доказательств эффективности протекторов бедра у пациентов, живущих независимо, как выходящих, так и не выходящих из дома. Но программа предотвращения переломов проксимального отдела бедра с использованием протектора бедра уменьшает риск перелома на 50–66% у пожилых, живущих в домах престарелых. Остаётся проблемой достижение комплаентности с пользователями протекторов вследствие их дискомфорта. Экономическая эффективность остаётся неясной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пожилых людей с высоким риском перелома проксимального отдела бедра, проживающих в домах-интернатах для престарелых, протекторы бедра эффективно снижают риск перелома (B)
Нет доказательств эффективности протекторов бедра у пожилых людей, проживающих вне домов-интернатов (B)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Постоянное ношение протекторов бедра следует предлагать пациентам, имеющим высокий риск развития перелома проксимального отдела бедра и имеющим факторы риска падений (B)

Список литературы

1. Jacques P. 2002 clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in Canada / Jacques P., Robert G. Josse for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada // CMAJ. — 2002 Nov. — № 12. — P. 167.

2. American association of clinical endocrinologist. Medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal Osteoporosis: 2001 edition, with selected updates 2003 / Stephen F. Hodgson, Nelson B. Watts et al. // Endocrine practice. — 2003. — Vol. 9. — № 6. — P. 544.

3. Health Care Guideline, Institute for Clinical Systems Improvement. — 3rd edition. — July 2004. — http://www.icis.org.

4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of osteoporosis. A national clinical guideline. — June 2003. — http://www.sign.uk.

5. 2002 Prevention of hip fracture amongst people aged 65 years and over. New Zealand Guideline. — June 2003. — http://www.nzgg.org.nz.

6. Prevention and management of hip fracture in older people. Scottish Guidelines Network. — January 2002. — http://www.sign.ac.uk.

7. Gillespie L.D., Gillespie W.J., Robertson M.C. et al. Interventions for preventing falls in elderly people (Cochrane Review) // The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

8. Ytterstadt B. The Harstad injury prevention study: a community based prevention of fall fractures in the elderly evaluated by means of a hospital based injury recording system in Norway // Journal of Epidemiology and Community Health. — 1996. — № 50. — P. 551–558.

9. Poulstrup A., Jeune B. Prevention of fall injuries requiring hospital treatment among community-dwelling elderly // European Journal of Public Health. — 2000. — № 10. — P. 45–50.

10. Salkeld G., Cumming R.G., O'Neill E. et al. The cost-effectiveness of a home hazard reduction program to reduce falls among older persons // Australian and New Zealand Journal of Public Health. — 2000. — № 24. — P. 265–271.

11. Parker M.J., Gillespie L.D., Gillespie W.J. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (3):CD001255. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly.

2.2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

2.2.1. Бисфосфонаты

Бисфосфонаты (БФ) рассматриваются сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении остеопороза. Механизм действия БФ можно представить следующим образом:

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

Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование кости определяет их лечебное действие при остеопорозе. В России зарегистрированы препараты алендронат (оригинальный препарат — Фосамакс, дженерики — Осталон, Теванат), ибандронат (Бонвива), золедроновая кислота (Акласта), ризедронат (Актонель), которые относятся к азотсодержащим бисфосфонатам, и ксидифон.

Алендронат

Цель профилактики и лечения остеопороза — обеспечить прирост массы кости, снизить частоту и риск переломов, улучшить качество жизни. Это потребовало организации 3–5-летних рандомизированных исследований для доказательств эффективности алендроната. Наиболее крупные из них: FOSIT — многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 1908 постменопаузальных женщин с остеопорозом, получавших ежедневно в течение 12 мес 10 мг алендроната, и FIT — многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2027 постменопаузальных женщин, получавших 5 мг и 10 мг алендроната в течение 3 лет, а также 10-летнее наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 мг и 10 мг алендроната либо находившихся в группе плацебо. Алендронат показал высокую эффективность: повышая МПК во всех областях измерения от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике (уровень доказательности А), он достоверно снижал частоту переломов в позвоночнике (на 47%), бедре (на 51–56%), предплечье (на 48%), у 64% больных уменьшалось прогрессирование деформаций позвонков (уровень доказательности А).

Как продолжение исследования FIT, было проведено FLEX-исследование, оценившее динамику МПК через 10 лет в группах больных, принимавших алендронат в течение всего этого периода или переведённых на плацебо спустя первые 5 лет активной терапии. По сравнению с основной группой у лиц, принимавших плацебо, отмечено снижение МПК в общем показателе бедра (−2,4%; 95% ДИ −2,9%; −1,8%; P<0,001) и поясничном отделе позвоночника (−3,7%; 95% ДИ −4,5%; −3,0%; P<0,001), однако средний уровень МПК оставался выше исходного (до начала терапии). Через 5 лет общий риск периферических переломов (ОР 1,00; 95% ДИ 0,76–1,32) не различался достоверно между группами. У продолживших терапию алендронатом значительно меньше был риск клинических переломов (5,3% для плацебо и 2,4% для алендроната; ОР 0,45; 95% ДИ 0,24–0,85), но не переломов позвонков при рентгеноморфометрии

(11,3% против 9,8%; ОР 0,86; 95% ДИ 0,60; 1,22). Небольшое число биопсий подвздошной кости не выявило никакой качественной патологии костной ткани. Исследование показало, что прекращение лечения через 5 лет значимо не повышает риск переломов, однако женщины с высоким риском клинических переломов позвонков должны продолжить лечение свыше 5 лет (уровень доказательности B) [11].

В 2008 г. опубликован систематический обзор Кокрановской электронной библиотеки, который включил 11 РКИ (12 068 женщин), опубликованных в период 1966–2007 гг. [12]. Оценивался эффект приёма алендроната в дозе 10 мг/сут на протяжении года и более в сравнении с плацебо на фоне кальция и витамина D. При вторичной профилактике значимое снижение риска переломов доказано в отношении переломов позвонков (ОР 0,55; 95% ДИ 0,43–0,69) с уменьшением абсолютного риска на 6%, периферических переломов (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,92) со снижением абсолютного риска на 2%, переломов бедра (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26–0,85) с уменьшением абсолютного риска на 1%, переломов предплечья (ОР 0,50; 95% ДИ 0,34–0,73) с уменьшением абсолютного риска на 2% (уровень доказательности A). При первичной профилактике показано только снижение риска переломов позвонков (ОР 0,55; 95% ДИ 0,38–0,80) (уровень доказательности A).

В исследовании 1258 больных постменопаузальным остеопорозом сравнивались группы пациентов, принимавших алендронат 70 мг раз в неделю, с ежедневным приёмом 10 мг. Прирост МПК составил 6,8% и 7,4% соответственно в позвоночнике, 4,1% и 4,3% — в бедре (уровень доказательности B). В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что приём 70 мг алендроната раз в неделю обеспечивает терапевтическую эквивалентность ежедневной дозе препарата 10 мг и одновременно лучшую переносимость и удобство применения (уровень доказательности B) [13–17]. На биопсийном материале не выявлено признаков остеомаляции. Нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) отмечались в меньшей степени при приёме 70 мг алендроната (уровень доказательности B) [17].

Противопоказания к терапии алендронатом: гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, наличие заболеваний пищевода (например, ахалазия или стриктура). В трёхмесячном исследовании была оценена безопасность алендроната (70 мг/нед) по сравнению с плацебо у больных, принимающих сопутствующую терапию НПВП. Частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ была одинакова в обеих группах (9,3% и 10,8% соответственно, p=0,744) [18]. Алендронат

относительно противопоказан больным с острыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Гипокальциемия и другие нарушения минерального обмена должны быть скорректированы до начала лечения алендронатом. У пациентов с лёгкой и умеренной почечной недостаточностью (при значении клиренса креатинина выше 35 мл/мин) коррекции дозы не требуется, при снижении клиренса ниже 35 мл/мин препарат следует назначать с осторожностью [4].

Алендронат следует принимать за 30 мин до еды или 2 ч спустя после завтрака, запивая полным стаканом простой воды. Необходимо сохранять вертикальное положение тела в течение получаса после приёма для предупреждения гастроэзофагеального рефлюкса, который может привести к эзофагиту. Поэтому назначение алендроната больным на постельном режиме нецелесообразно. Приём алендроната нельзя совмещать по времени с другими медикаментами.

Алендронат при остеопорозе у мужчин

У мужчин со сниженной МПК алендронат увеличивает её в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра и снижает риск переломов позвонков (уровень доказательности A) (см. главу «Остеопороз у мужчин»).

Алендронат при глюкокортикоидном остеопорозе

Алендронат эффективен при профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза (уровень A) (см. главу «Глюкокортикоидный остеопороз»).

Комбинированная терапия с включением алендроната

Эффект комбинации алендроната и ЗГТ изучался в ряде исследований. В одно из них были включены женщины, получавшие ЗГТ в течение года. Пациентки были рандомизированы для получения алендроната 10 мг или плацебо. После 12 мес лечения данная комбинация показала больший прирост МПК в позвоночнике и бедре, чем монотерапия каждым из препаратов. Однако нет данных об уменьшении частоты переломов [1]. Эти данные подтверждаются другим исследованием, в котором постменопаузальные женщины были рандомизированы в группы комбинированного лечения эстрадиол 2 мг + алендронат в дозах 5 мг, 10 мг или плацебо. Комбинация алендроната и ЗГТ у постменопаузальных женщин оказывала положительный эффект на МПК и маркёры костного метаболизма (уровень доказательности B) [20, 21].

Продемонстрирована большая эффективность комбинации алендроната (70 мг/нед) с альфакальцидолом (1 мкг/сут) по сравнению с лечением алендронатом и нативным витамином D (1000 МЕ/сут) или с монотерапией альфакальцидолом в отношении изменения МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, уменьшения боли в спине. Определена тенденция к снижению риска переломов позвонков и периферических переломов [22].

Проведены исследования по оценке эффекта комбинации алендроната и паратиреоидного гормона [23, 24]. Конкурентное использование алендроната может уменьшить анаболические эффекты ПТГ. Назначение алендроната по сравнению с плацебо в течение года после терапии ПТГ позволило значимо увеличить МПК поясничного отдела позвоночника и бедра. Полученные результаты имеют клиническое значение при выборе терапии после прекращения лечения ПТГ [25].

Эффект комбинации алендроната и ралоксифена изучался в исследовании у 331 женщины, которые получали плацебо, ралоксифен 60 мг в день, алендронат 10 мг в день или их комбинации [26]. Комбинированная терапия показала большую эффективность в отношении повышения МПК поясничного отдела позвоночника и бедра, снижения маркёров костного ремоделирования по сравнению с монотерапией. Однако эффективность этой комбинации в отношении переломов неизвестна (уровень доказательности B).

Алендронат/холекальциферол (Фосаванс)

Согласно многочисленным данным, среди лиц, страдающих остеопорозом, выявляется большой процент пациентов с низкими показателями уровня витамина D. Учитывая низкую приверженность потреблению таблетированных форм витамина D, был разработан комбинированный препарат алендроната 70 мг и витамина D 2800 МЕ (недельная доза). В РКИ продолжительностью 15 нед было показано, что совместное применение этих компонентов в одной таблетке не снижает антирезорбтивную эффективность алендроната и позволяет поддерживать достаточный уровень витамина D в сыворотке крови. Не отмечено развития гиперкальцемии или гиперкальциурии. Переносимость комбинированного препарата была сопоставима с монотерапией алендронатом (уровень доказательности A) [28].

Алендронат зарегистрирован в России для лечения постменопаузального и глюкокортикоидного остеопороза, остеопороза у мужчин с 1995 г., а комбинированный препарат алендронат/холекальциферол — с 2007 г.

Ибандронат

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом (73 центра) клиническом исследовании BONE на 2946 женщинах в постменопаузе, имевших 1–4 перелома позвонков и МПК поясничного отдела позвоночника менее −2,0 SD по Т-критерию, была показана эффективность ибандроната при ежедневном приёме 2,5 мг, а также при интермиттирующем приёме 20 мг через день в течение 24 дней каждые 3 мес в отношении снижения риска переломов позвонков через 3 года лечения на 62% и 50% соответственно ($p<0,001$ в сравнении с плацебо) (уровень доказательности A). Все пациенты также получали 500 мг кальция/сут и 400 МЕ/сут витамина D. Данные дополнительного анализа продемонстрировали, что ежедневный приём ибандроната снижает риск периферических переломов на 69% ($p=0,012$) в группе высокого риска (с МПК шейки бедра <−3,0 SD по Т-критерию) (уровень доказательности B). Показана хорошая переносимость перорального ибандроната [29]. При последующем анализе данных BONE исследования была продемонстрирована одинаковая эффективность ибандроната в различных популяциях Северной Америки и Европы (уровень доказательности A) [30]. Изучение биопсийного материала подвздошной кости, проведённого в рамках BONE исследования, показало отсутствие негативного влияния препарата на минерализацию костной ткани (уровень доказательности A) [31].

По данным двух РКИ, приём ибандроната ежедневно и по интермиттирующей схеме у пожилых людей не приводил к увеличению риска развития нежелательных явлений и не влиял на кальцификацию аорты [32, 33].

Для оптимизации приверженности пациентов лечению были проведены 2 РКИ по использованию более удобного режима приёма ибандроната раз в месяц. В ходе пилотного многоцентрового (5 центров) РКИ MOPS (Monthly Oral Pilot Study) изучался эффект различных доз (50 мг, 100 мг и 150 мг) ибандроната при приёме раз в месяц на показатели костной резорбции у 144 здоровых женщин постменопаузального периода. В указанных дозах препарат эффективно подавлял костную резорбцию, что было подтверждено, в частности, достоверным и значимым снижением уровней маркёров костного обмена (CTX сыворотки крови и CTX мочи), при этом в группах, получавших ибандронат в дозах 100 мг и 150 мг, сывороточный CTX снизился на 40,7% и 56,7% и CTX мочи — на 34,6% и 54,1% соответственно ($p<0,001$ по сравнению с плацебо) (уровень B) [34]. По причине небольшого числа участниц исследования и отсутствия приёма ими препаратов кальция и витамина D возникла необходимость

в дальнейшей оценке перорального приёма ибандроната раз в месяц, в связи с чем было инициировано исследование MOBILE (the Monthly Oral iBandronate in Ladies).

MOBILE представляло собой многоцентровое (65 центров, 1609 пациенток), рандомизированное, двойное слепое в параллельных группах исследование III фазы, которое проводилось с целью сравнения эквивалентности по эффективности и безопасности перорального приёма ибандроната раз в месяц и ежедневного приёма 2,5 мг препарата. Через год средние показатели МПК в поясничном отделе увеличились на 4,3% при пероральном приёме препарата по 50 мг 2 дня подряд раз в месяц, на 4,1% при приёме 100 мг 1 раз/мес, на 4,9% — 150 мг 1 раз/мес и на 3,9% — при приёме 2,5 мг ежедневно [35]. Дисперсионный анализ ANOVA позволил доказать достоверно более высокую эффективность режима приёма 150 мг раз в месяц по сравнению с ежедневным приёмом препарата. Достоверное повышение МПК позвоночника, отмечавшееся через год при всех режимах приёма ибандроната раз в месяц были подтверждены и через 2 года исследования: на 5,3%, 5,6% и 6,6% при приёме 50/50 мг, 100 мг и 150 мг соответственно и на 5,0% — при ежедневном приёме 2,5 мг (уровень доказательности B). Кроме того, отмечалось увеличение показателей МПК в проксимальном отделе бедра во всех группах лечения через год терапии. Через 2 года прирост МПК на дозе 150 мг ежемесячно был достоверно выше, чем при ежедневном приёме 2,5 мг ($p<0,05$) (уровень доказательности B) [36]. При всех режимах приёма раз в месяц были получены результаты не хуже, чем при ежедневном приёме; однако статистический анализ продемонстрировал преимущество дозы 150 мг, принимаемой раз в месяц.

Результаты исследований последовательно подтверждали, что пероральный приём не ассоциировался с повышенным риском развития побочных эффектов и обладал профилем безопасности, эквивалентным таковому при приёме плацебо [35, 36]. Относительно большие дозы, которые были необходимы для приёма препарата раз в месяц, не оказывали существенного влияния на суммарную переносимость ибандроната (уровень доказательности B).

В 48-недельном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании параллельных групп была оценена эффективность перорального ибандроната (2,5 мг/сут) в зависимости от продолжительности интервала между приёмом препарата и завтраком (30 или 60 мин). При 30-минутном интервале наблюдался меньший прирост МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра по сравнению с исходными показателями, а также менее выраженное снижение

маркёров костного обмена, чем при 60-минутном интервале (уровень доказательности B) [37].

Проведённое недавно 12-месячное рандомизированное многоцентровое (65 центров) двойное слепое, двойное маскировочное исследование параллельных групп (MOTION) показало сопоставимость результатов динамики МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра при еженедельном приёме 70 мг алендроната и ежемесячном приёме 150 мг ибандроната через год терапии. Так, повышение МПК позвоночника составило 5,1% и 5,78%, а в общем показателе бедра 2,94% и 3,03% для ибандроната и алендроната соответственно. Таким образом, более редкий приём ибандроната не повлиял на эффективность антирезорбтивного лечения (уровень доказательности B) [38].

Возможность использования ибандроната для лечения постменопаузального остеопороза в виде внутривенных инъекций была исследована в нескольких программах. Последняя из них — 2-летнее исследование DIVA, которое показало сопоставимость влияния ибандроната на МПК и костные маркёры при различных способах введения — внутривенном по 2 мг каждые 2 мес или по 3 мг каждые 3 мес в сравнении с ежедневным пероральным приёмом 2,5 мг [39]. При этом годовая кумулятивная доза (ГКД) при внутривенном введении составляла 12 мг/год, а при пероральном приёме — примерно 5,5 мг/год (2,5 мг × 0,006 × 365, где 0,006 — показатель абсорбции ибандроната в ЖКТ, а 365 — число дней в году). Все пациенты дополнительно принимали 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D. Через 2 года лечения в группе, получавшей 3 мг ибандроната внутривенно, прирост МПК в позвоночнике составил 6,3% по сравнению с 4,8% при ежедневном приёме 2,5 мг ($p<0,05$) (уровень доказательности B). Обе внутривенные дозы препарата показали больший прирост МПК в позвоночнике по сравнению с данными на визите включения и в области проксимального отдела бедра — по сравнению с ежедневным приёмом.

Переносимость внутривенного ибандроната была подобна ежедневному пероральному приёму, при этом нежелательные явления, связанные с приёмом исследуемого препарата, встречались в одинаковом проценте случаев — 39,0% и 33,3% соответственно. Следует отметить, что при внутривенном введении чаще встречался гриппоподобный синдром (4,9%). Он в основном был связан с первым введением препарата, возникал в течение первых суток после внутривенной инъекции, имел слабую или среднюю степень интенсивности и разрешался самостоятельно или после приёма жаропонижающих препаратов через 1–2 дня без каких-либо серьёзных последствий для пациентки. Нежелательные явления, связанные

с поражением почек, встречались редко (в каждой группе менее чем у 3% женщин), а снижение клиренса креатинина было примерно одинаковым у пациенток всех трёх групп (14–17%).

Влияние различных доз и режимов введения ибандроната на риск периферических переломов в описанных выше исследованиях специально не изучалось. Во всех исследованиях фиксировались клинические переломы с рентгенологическим подтверждением в качестве нежелательного явления. Проведены 2 метаанализа влияния ибандроната на периферические переломы, определивших зависимость эффекта от ГКД препарата. В метаанализе Cranney и соавт. приём высоких доз ибандроната (150 мг раз в месяц в течение 2 лет и внутривенное введение 3 мг каждые 3 мес) уменьшал риск периферических переломов на 38% по сравнению с ежедневным приёмом 2,5 мг (уровень доказательности А) [40]. Эффективность высоких доз была подтверждена в опубликованном в 2008 г. метаанализе Haopis и соавт., который показал, что применение этих режимов в течение 2 лет по сравнению с плацебо значимо снижал риск 6 основных переломов (ключицы, плечевой кости, костей предплечья, таза, бедра и голени) на 34,4% (p=0,032), всех периферических переломов на 29,9% (p=0,041) и клинических переломов на 28,8% (p=0,010) (уровень доказательности А). При приёме высоких доз ибандроната по сравнению с плацебо удлинялось и время до возникновения 6 основных переломов (p=0,031), всех периферических переломов (p=0,025) и клинических переломов (p=0,002) (уровень доказательности А) [41].

Эффективность интермиттирующего внутривенного введения ибандроната была показана при тяжёлом глюкокортикоидном остеопорозе [42], остеопорозе при болезни Крона [43], трансплантации почки [44] и в пилотном исследовании остеопороза у мужчин на малой выборке [45].

Ибандронат зарегистрирован в России в 2006 г. для лечения постменопаузального остеопороза.

Золедроновая кислота

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 351 женщины в постменопаузе с остеопорозом исследовали эффективность внутривенного введения золедроновой кислоты в дозах 0,25; 0,5; 1 мг каждые 3 мес, а также 4 мг раз в год и 2 мг каждые 6 мес по сравнению с плацебо. Через год во всех группах лечения увеличение МПК по сравнению с группой плацебо составило по поясничному отделу позвоночника от 4,3 до 5,1% (p<0,001), а по шейке бедра — от 3,1 до 3,5% (p<0,001), в дистальном отделе предплечья — от 0,8 до 1,6% (p<0,05, кроме дозы 0,25 мг 4 раза в год), всего тела — от 0,9 до 1,3% (p<0,03, кроме

дозы 0,5 мг 4 раза в год). У больных, принимавших золедроновую кислоту в любых дозах, наблюдалось значимое снижение костных биомаркёров. У 43 женщин проведена биопсия подвздошной кости. Ни в одном из случаев не наблюдалось остеомаляции. Проведённое исследование не обладало достаточной статистической мощностью для определения различий в частоте переломов между группами лечения и плацебо. За период наблюдения не выявлено переломов позвонков. Зафиксировано 5 случаев периферических переломов, но при этом значимой связи между переломами и режимом лечения по сравнению с плацебо не выявлено. Миалгия и повышение температуры встречались чаще в группах лечения, в то же время процент больных, прекративших лечение, не отличался от группы плацебо (уровень доказательности В) [46].

В трёхлетнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HORIZON 7765 женщин с постменопаузальным остеопорозом были рандомизированы в группу лечения золедроновой кислотой (5 мг внутривенно раз в год) или в группу плацебо. Все больные дополнительно принимали 1000–1500 мг кальция и 400–1200 МЕ витамина D. Лечение золедроновой кислотой привело к снижению риска переломов позвонков, по данным рентгеноморфометрии, за 3 года наблюдения на 70% в сравнении с плацебо (3,3% в группе лечения против 10,9% для плацебо; ОР 0,30; 95% ДИ 0,24–0,38) и к снижению риска переломов бедра на 41% (1,4% в группе лечения против 2,5% для плацебо; ОР 0,59; 95% ДИ 0,42–0,83) (уровень доказательности А). Наблюдалось снижение периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков на 25%, 33% и 77% соответственно (p<0,001 для всех сравнений) (уровень доказательности А). Через 3 года лечения в группе женщин, получавших золедроновую кислоту, отмечено достоверное повышение МПК бедра в целом (на 6,02%; 95% ДИ 5,77–6,28), шейки бедра (на 5,06%; 95% ДИ 4,76–5,36), и поясничного отдела позвоночника (на 6,71%; 95% ДИ 5,69–7,74) по сравнению с группой плацебо (p<0,001 для всех сравнений) (уровень доказательности А). Уровни всех биохимических маркёров костного обмена в группе лечения достоверно снижались по сравнению с группой плацебо (p<0,001 для всех сравнений) (уровень доказательности А). Число летальных исходов, больных с серьёзными нежелательными явлениями или прекративших участие в исследовании в связи с нежелательными явлениями в исследуемых группах достоверно не различалось. Однако у лиц, получавших золедроновую кислоту, чаще, чем в группе плацебо, выявляли мерцательную аритмию (у 50 против 20 больных соответственно, p<0,001). Пароксизмы мерцательной аритмии у 47 из 50 женщин

были отмечены более чем через 30 дней после проведения инфузии. Частота инсульта как серьёзного нежелательного явления по группам не различалась, а частота смерти от инсульта у больных на фоне лечения золедроновой кислотой составила 0,5%, в группе плацебо — 0,3% (p=0,15). Через 9–11 дней после введения золедроновой кислоты отмечалось небольшое преходящее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Число женщин, у которых отмечали любой из 5 наиболее часто встречающихся постинфузионных симптомов в течение 3 дней после проведения инфузии (повышение температуры тела, миалгии, гриппоподобный синдром, головная боль, артралгии), в группе получавших золедроновую кислоту было значительно выше, чем в группе плацебо (p<0,001). Однако частота этих симптомов в значительной степени снижалась при проведении последующих инфузий (p<0,001) [47].

Отчётов о развитии остеонекроза нижней челюсти представлено не было. В ходе поиска в базе данных нежелательных явлений и последующего рассмотрения их результатов экспертами было выявлено 2 клинических случая возможного развития остеонекроза нижней челюсти: по одному человеку в группе плацебо и золедроновой кислоты. У обеих пациенток после проведения хирургического вмешательства в ротовой полости отмечалась замедленная консолидация, завершившаяся после санации и курса антибактериальной терапии. Это указывает на крайне низкий риск некроза нижней челюсти у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получающих бисфосфонаты, и на возможность развития заболевания и без применения бисфосфонатов. Схема лечения золедроновой кислотой, требующая лишь одного введения препарата в год, не оказывает влияния на частоту этого нежелательного явления [47, 48].

В рамках исследования HORIZON у 152 пациентов, получавших лечение или плацебо, через 3 года была проведена биопсия подвздошной кости. У 5 из них проведена только качественная оценка, а у 147 — также микрокомпьютерная томография и гистоморфометрия. Лечение золедроновой кислотой на 63% снижало костный обмен, приводило к значительному уменьшению поверхностей активного ремоделирования и сохраняло костную архитектонику. Процесс минерализации был одинаков в обеих группах [49].

Влияние терапии золедроновой кислоты раз в год на частоту новых клинических переломов и летальность после перелома проксимального отдела бедра было изучено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у мужчин и женщин. Препарат вводили в первые 90 дней после оперативного лечения перелома проксимального отдела бедренной кости, а затем через каждые 12 мес. Средняя

продолжительность участия в исследовании — 1,9 года. Частота новых случаев клинических переломов составила 8,6% в группе, получавших золедроновую кислоту, и 13,9% в группе плацебо, что соответствовало снижению относительного риска на 35% (p=0,001). Частота новых клинических переломов позвонков была 1,7% и 3,8% (p=0,02), а периферических переломов — 7,6% и 10,7% (p=0,03) по группам соответственно (уровень доказательности А). Летальные исходы зарегистрированы в 9,6% случаев в группе лечения и 13,3% — в группе плацебо, что соответствовало снижению относительного риска летальных исходов независимо от их причины на фоне терапии золедроновой кислотой 28% (p=0,01) (уровень доказательности А). Случаев остеонекроза нижней челюсти или неблагоприятного влияния на процесс консолидации переломов отмечено не было. Частота нежелательных явлений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, включая мерцательную аритмию и инсульты, не различалась между группами [50].

В рандомизированном двойном слепом, двойном маскировочном многоцентровом исследовании проводилось сравнение МПК, костных биомаркёров, результатов гистоморфометрии и нежелательных явлений у постменопаузальных женщин с низкой МПК. Пациентки, ранее принимавшие алендронат длительностью не менее года (в среднем 4 года), были рандомизированы для приёма золедроновой кислоты 5 мг раз в год внутривенно и алендроната 70 мг раз в неделю в течение 12 мес. Динамика МПК поясничного отдела позвоночника составила 0,120% в группе золедроновой кислоты и 0,828% — в группе алендроната. Уровень биомаркёров в группе лечения алендронатом оставался в пределах исходного уровня на протяжении исследования. В группе золедроновой кислоты уровень биомаркёров снизился по сравнению с исходными значениями через 3 мес, а затем через 6 мес вернулся к базальному уровню и несколько повысился через 12 мес, оставаясь в пределах границ, характерных для пременопаузы. Частота нежелательных явлений была сравнима в обеих группах (86,7% при лечении золедроновой кислотой и 80,4% — алендронатом). Костная биопсия показала, что оба режима снижают повышенный костный обмен, характерный для остеопороза. По заключению авторов исследования, пациенты, ранее принимавшие алендронат, могут быть переведены на лечение золедроновой кислотой в режиме раз в год внутривенно с сохранением терапевтического эффекта, по крайней мере в течение последующих 12 мес (уровень доказательности В) [51].

Золедроновая кислота зарегистрирована в России для лечения постменопаузального остеопороза и болезни Педжета в 2007 г.

Ризедронат

В двух трёхлетних 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. Через год частота новых переломов позвонков снизилась на 62% по сравнению с контролем, частота переломов иной локализации в течение 3 лет уменьшилась на 33–39% (уровень доказательности А) [52, 53]. Переносимость препарата была вполне удовлетворительной. При гастродуоденальной эндоскопии у больных, получавших в течение 3 лет ежедневно ризедронат, не было обнаружено повреждений желудочно-кишечного тракта (уровень доказательности А) [54].

В опубликованном в 2008 г. систематическом обзоре [55] проведена оценка эффективности ризедроната на снижение риска переломов на основе 5 метаанализов, объединивших в целом 10 РКИ, и 14 РКИ, не вошедших ни в один из этих метаанализов. Объединённый анализ данных метаанализов показал снижение риска переломов позвонков у женщин в постменопаузе через год лечения 2,5 и 5 мг/сут ризендроната по сравнению с плацебо на 47% (95% ДИ 23%; 63%) и 62% (95% ДИ 44%, 75%) соответственно (уровень доказательности А) [55]. В 6 исследованиях, не включённых в метаанализы, переломы были первичной точкой оценки. Значительное снижение риска переломов позвонков и периферических переломов при лечении ризедронатом по сравнению с плацебо показано в 4 из этих исследований, проведённых на популяции с высоким риском переломов [56–59]. В одном РКИ наблюдалось снижение риска переломов позвонков, но не периферических переломов [60]. В другом РКИ, проведённом среди молодых военнослужащих, не выявлено снижение риска стресс-переломов при профилактическом приёме ризедроната по сравнению с плацебо [61].

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 выборок не позволил определить различия 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 приёме 2,5 мг/сут и снижение риска переломов позвонков при дозах 5,0 мг/сут и 35 мг/нед по сравнению с плацебо [55].

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 приёме 2,5 и 5 мг/сут соответственно по сравнению с плацебо [62].

В 2008 г. опубликован систематический обзор Кокрановской электронной библиотеки, оценивший эффективность ризедроната 5 мг/сут по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе. В метаанализ включено 7 РКИ (14 049 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% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,50; 0,76) со снижением абсолютного риска на 5%. Отмечено значимое снижение относительного риска периферических переломов на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,72; 0,90) со снижением абсолютного риска на 2%, а риска перелома бедра — на 26% (ОР 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 (ОР 0,63; 95% ДИ 0,51; 0,77), так и для периферических переломов (ОР 0,80; 95% ДИ 0,72; 0,90) (уровень доказательности А). 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 [63].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности ризедроната в лечении остеопороза, снижении риска переломов и вполне удовлетворительной переносимости. Ризедронат зарегистрирован в России ещё в 2001 г. Однако в настоящее время в российской аптечной сети его нет.

Ксидифон

Ксидифон (калий-натриевая соль 1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты) применяется в России для лечения остеопороза, отличается от этидроната (динатриевая соль бисфосфоновой кислоты). Выпускается в виде 20% раствора, перед употреблением его разводят дистиллированной водой до 2% раствора. Применяют по 5–10 мг/кг веса 2-месячными курсами с месячным перерывом в течение года. Найдены и проанализированы 11 источников. Опубликовано рандомизированное годовое плацебо-контролируемое исследование ксидифона у 61 больного

ревматоидным артритом, получавших разнообразное лечение по основному заболеванию. Показана стабилизация МПК (±0,005% в лечебной группе по сравнению с плацебо, −0,18%) (уровень доказательности С) [64]. Ни в одном исследовании не было получено доказательств чёткого влияния на МПК, отсутствуют данные о влиянии на переломы.

В Регистре лекарственных средств России имеется ряд других бисфосфонатов разной структуры и антирезорбтивной активности, которые рекомендуется применять для коррекции гиперкальциемии остеолитического характера, обусловленной метастатическими злокачественными опухолями, и для лечения болезни Педжета. К ним относятся памидронат, этидронат и клодронат. В настоящее время разрешения на их использование для лечения первичного (постменопаузального и сенильного) и вторичного остеопороза нет.

Остеонекроз челюсти, сердечно-сосудистые осложнения и бисфосфонаты

Первое упоминание о связи терапии бисфосфонатами с остеонекрозом челюсти относится к 2003 г. и описано как повреждение челюсти, которое продолжалось более 8 нед. Как правило, это состояние сопровождается прогрессирующей болью, однако в трети случаев может протекать без боли и проходить без лечения. Это состояние первоначально было описано у онкологических больных, леченных высокими дозами внутривенных азотсодержащих бисфосфонатов, таких, как золедроновая кислота и памидронат. Этиология остаётся неизвестной, однако важные факторы риска — стоматологические заболевания и травма. В большинстве случаев остеонекроз челюсти возникал после экстракции зуба, других инвазивных процедур в ротовой полости, при плохой подгонке зубного протеза. Остеонекроз челюсти встречается редко при метаболических заболеваниях кости и болезни Педжета — с частотой 1 на 100 000 человеко-лет.

В систематическом обзоре [65] проанализировано 99 случаев остеонекроза челюсти у неонкологических пациентов, получавших терапию бисфосфонатами: 85 — с остеопорозом, 10 — болезнью Педжета, 2 — ревматоидным артритом, 1 — сахарным диабетом и 1 — с фиброзной дисплазией верхней челюсти. Средний возраст пациентов составил 69,4 года, 87,3% были женщины, 83,3% получали пероральные бисфосфонаты. Из 63 больных, обратившихся за помощью к стоматологу, у 88,9% развитию остеонекроза предшествовали стоматологические процедуры. 71% пациентов получали, по крайней мере, ещё один лекарственный препарат, который влиял на костный обмен. У 81,3% больных были сопутствующие

заболевания. Таким образом, развитие остеонекроза челюсти могло быть связано с влиянием многих факторов (уровень доказательности D).

Лечение остеонекроза челюсти консервативное (полоскание рта противомикробными средствами, антибиотики для лечения вторичной инфекции). Профилактика включает соблюдение правильной гигиены полости рта и полную санацию полости рта перед внутривенным введением бисфосфонатов. Пациенты с остеопорозом, принимающие низкие дозы бисфосфонатов, не требуют проведения специальных мер предосторожности, но должны быть проинформированы о низком риске этого осложнения (уровень доказательности D).

При лечении бисфосфонатами не выявлено повышения риска острого коронарного синдрома, внезапной смерти, инсультов, тромбоэмболии лёгочной артерии, венозных тромбоэмболий. Однако имеется два сообщения об увеличении частоты фибрилляции предсердий при лечении бисфосфонатами. В исследовании HORIZON риск фибрилляции предсердий был значительно выше в группе, получавшей золедроновую кислоту, по сравнению с плацебо ($p<0,001$) [47]. В письме в редакцию авторы FIT-исследования подвергли повторному анализу собственные данные и сообщили о тенденции к увеличению риска фибрилляции предсердий у пациентов, получавших алендронат (ОШ=1,26; 95% ДИ 0,96; 1,66) [66].

В 2008 г. опубликованы результаты популяционного исследования «случай–контроль» по медицинской базе данных Дании, включавшего 13 586 больных с фибрилляцией предсердия и 68 054 лица контрольной группы [67]. У лиц, использующих во время проведения исследования бисфосфонаты (этидронат или алендронат), выявлено 435 случаев фибрилляции и трепетания предсердий (3,2%), а в контрольной группе из 1958 человек — 2,9%. Частота использования этидроната и алендроната не различалась между группами. Скорректированный относительный риск среди принимавших препараты по сравнению с никогда не применявшими их составил 0,95 (95% ДИ 0,84; 1,07). Относительный риск у лиц, недавно начавших лечение, не отличался от риска в группе длительно получавших лечение, — 0,75 (95% ДИ 0,49; 1,16) и 0,96 (95% ДИ 0,85; 1,09) соответственно ($p > 0,05$). Риск не различался между принимавшими этидронат (0,94; 95% ДИ 0,78; 1,13) и алендронат (0,96; 95% ДИ 0,82; 1,12). Не выявлена взаимосвязь между количеством назначений бисфосфонатов и риском фибрилляций и трепетаний предсердий. Относительный риск для 1–3 назначений составил 1,05 (95% ДИ 0,86; 1,27), 4–9 — 1,07 (95% ДИ 0,92; 1,25), для 10 или более — 0,90 (95% ДИ 0,79; 1,03). Таким образом, не было определено увеличения риска фибрилляции и трепетания предсердий на фоне приёма этидроната и алендроната (уровень доказательности B).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин в постменопаузе азотсодержащие бисфосфонаты повышают МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, а также снижают риск переломов позвонков и периферических переломов (А)
У женщин в постменопаузе алендронат, золедроновая кислота и ризедронат снижают риск переломов бедра, а алендронат — и переломов предплечья (А)
У женщин в ранней постменопаузе с риском развития остеопороза алендронат и ризедронат увеличивают или поддерживают МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра (А)
У мужчин со сниженной МПК алендронат увеличивает её в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра и снижает риск переломов позвонков (А)
Комбинации алендроната с ЗГТ или с алоксифеном у женщин в постменопаузе в большей степени, чем монотерапия, увеличивают МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, однако нет данных о снижении риска переломов (В)
Комбинированный приём алендроната и холекальциферола в одной таблетке не снижает антирезорбтивную эффективность алендроната и позволяет поддерживать достаточный уровень витамина D в сыворотке крови (А)
Золедроновая кислота, назначенная после перелома проксимального отдела бедра у мужчин и женщин, снижает частоту всех новых клинических переломов и риск летальных исходов независимо от их причины (А)

РЕКОМЕНДАЦИИ

У женщин с постменопаузальным остеопорозом в качестве препаратов первой линии лечения рекомендуется использовать азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризедронат) (А)
Азотсодержащие бисфосфонаты назначаются в течение 3–5 лет, однако женщины с высоким риском переломов должны продолжить лечение свыше 5 лет (В)
Женщинам в постменопаузе для профилактики первичного остеопороза алендронат и ризедронат можно назначать в половинной дозе (70 мг и 35 мг соответственно раз в 2 нед) (D)
Золедроновая кислота рекомендуется в качестве препарата первой линии в течение первых 3 мес после операции по поводу перелома проксимального отдела бедра (А)

Одновременно с бисфосфонатами необходимо назначать постоянный приём кальция 500–1000 мг/сут (с пищей или дополнительно) и витамина D 800 МЕ/сут (А)
Впредь до получения доказательств влияния ксидифона на МПК и риск возникновения переломов он не может быть рекомендован для профилактики и лечения остеопороза (С)

Список литературы

1. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. — 2002. — № 167 (10 suppl). — P. S1–S34.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. — June, 2003. — www.sign.ac.uk.
3. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 3rd edition. — July, 2004. — www.icsi.org.
4. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. — 2003. — Vol. 9. — № 6. — P. 544–564.
5. Guidelines for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis for General Practitioners // Australian Family Physician. — October, 2002. — Vol. 31. — № 10.
6. Liberman U.A.,Weiss S.R., Broll J. et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis // New Engl. J. Med. — 1995. — № 333. — P. 1437–1443.
7. Cranney A., Wells G., Willan A. et al. The osteoporosis methodology group and the osteoporosis research advisory group, 2002. Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Women: Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporois in Postmenopausal Women // Endocrine Reviews. — № 23(4). — P. 508 –516.
8. 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. Fracture Intervention Trial Research Group // Lancet. — 1996. — № 348. — P. 1535–1541.
9. 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. — № 280. — P. 2077–2082.

10. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. and FIT research group. Fracture risk reduction in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial // J. clin. Endocr. — 2000. — № 85. — P. 4118–4124.

11. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // JAMA. — 2006, Dec 27. — № 296(24). — P. 2927–2938.

12. Wells G.A., Cranney A., Peterson J. et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women // Cochrane Database Syst Rev. — 2008, Jan. — Vol. 23(1). — CD001155.

13. Schnitzer T., Bone H.G., Grepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis // Aging clin. Exp. Res. — 2000. — № 12. — P. 1–12.

14. Rizzoli et al. Two-year Results of Once-weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis // J. Bone Mineral. Research. — 2002, Nov. — Vol. 17(11). — P. 1988–1996.

15. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study // Clin. Ther. — 2002, Nov. — Vol. 24(11). — P. 1871–1886.

16. Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R. et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Mayo Clin. Proc. — 2002, Oct. — № 77(10). — P. 1044–1052.

17. Lanza F., Sahba B., Schwartz H. et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study // Amer. J. Gastroenterol. — 2002, Jan. — № 97(1). — P. 58–64.

18. Cryer B., Miller P., Petruschke R.A. et al. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005, Mar 1. — № 21(5). — P. 599–607.

19. Luckey M.M., Gilchrist N., Bone H.G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 35 milligrams once weekly and 5 milligrams daily in the prevention of postmenopausal osteoporosis // Obstet. and Gynec. — 2003, Apr. — № 101(4). — P. 711–721.

20. Palomba S., Orio F., JR., Colao A. et al. Effect of Estrogen Replacement Plus Low-dose Alendronate Treatment on Bone Density in Surgically Postmenopausal Women with Osteoporosis // J. clin. Endocr. — 2002. — № 87(4). — P. 1502–1508.

21. Eviö 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. clin. Endocr. — 2004. — Vol. 89. — № 2. — P. 626–631.

22. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E., Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) // Rheumatol. Int. — 2007, Mar. — № 27(5). — P. 425–434.

23. Black D.M., Greenspan S.L., Ensrud K.E. et al. For the Path Study Investigators*. The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 2003. — № 349. — P. 1207–1215.

24. Body J., Gaich G.A., Scheele W. et al. A Randomized Double-Blind Trial to Compare the Efficacy of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1–34)] with Alendronate in Postmenopausal Women with Osteoporosis // J. clin. Endocr. — 2002. — № 87(10). — P. 4528–4535.

25. Black D.M., Bilezikian J.P., Ensrud K.E. et al. Path Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis // New Engl. J. Med. — 2005, Aug 11. — № 353(6). — P. 555–565.

26. Johnell, Scheele W.H., Lu Y. et al. Additive Effects of Raloxifene and Alendronate on Bone Density and Biochemical Markers of Bone Remodeling in Postmenopausal Women with Osteoporosis // J. clin. Endocr. — 2002. — № 87(3). — P. 985–992.

27. Hosking D., Adami S., Felsenberg D. et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study // Cuop Med. Res. Opin. — 2003. — Vol. 19. — № 5. — P. 383–394.

28. Recker R., Lips P., Felsenberg D. et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial // Cuop. Med. Res. Opin. — 2006, Sep. — № 22(9). — P. 1745–1755.

29. Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. — 2004, Aug. — № 19(8). — P. 1241–1249.

30. Chesnut C.H., Ettinger M.P., Miller P.D. et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE // Cuop Med. Res. Opin. — 2005, Mar. — № 21(3). — P. 391–401.

31. Recker O.P., Weinstein R.S., Chesnut C.H. 3rd, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study // Osteoporos Int. — 2004, Mar. — № 15(3). — P. 231–237.

32. Ettinger M.P., Felsenberg D., Haopis S.T. et al. Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age // J. Rheumatol. — 2005, Oct. — № 32(10). — P. 1968–74.

33. Tankó L.B., Qin G., Alexandersen P. et al. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women // Osteoporos Int. — 2005, Feb. — № 16(2). — P. 184–190.

34. Reginster J.Y., Wilson K.M., Dumont E. et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study // J. clin Endocr. — 2005, Sep. — № 90(9). — P. 5018–5024.

35. Miller P.D., McClung M.R., Macovei L. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study // J. Bone Miner. Res. — 2005, Aug. — № 20(8). — P. 1315–1322.

36. Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study // Ann. Rheum. Dis. — 2006, May. — № 65(5). — P. 654–661.

37. Tank L.B., McClung M.R., Schimmer R.C. et al. The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast // Bone. — 2003, Apr. — № 32(4). — P. 421–426.

38. Miller P.D., Epstein S., Sedarati F., Reginster J.Y. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study // Cuop Med. Res. Opin. — 2008, Jan. — № 24(1). — P. 207–213.

39. Delmas P.D., Adami S., Strugala C. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study // Arthritis Rheum. — 2006, Jun. — N 54(6). — P. 1838–1846.

40. Cranney A., Wells G., Adachi R. Non-vertebral fracture reduction with high- versus low-dose ibandronate: metaanalysis of individual patient data // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — № 66 (Suppl. 2). — P. 681.

41. Haopis S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a metaanalysis of phase III studies // Cuop Med. Res. Opin. — 2008 Jan. — № 24 (1). — P. 237–245.

42. Ringe J.D., Dorst A., Faber H., Ibach K., Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study // Osteoporos Int. — 2003, Oct. — № 14(10). — P. 801–807.

43. von Tirpitz C., Klaus J., Steinkamp M. et al. Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003, Mar 15. — № 17(6). — P. 807–816.

44. Grotz W., Nagel C., Poeschel D., Cybulla M. et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2001, Jul. — № 12(7). — P. 1530–1537.

45. Lamy O., Sandini L., Pache I. et al. Intravenous ibandronate in men with osteoporosis: an open pilot study over 2 years // J. Endocrin. Invest. — 2003, Aug. — № 26(8). — P. 728–732.

46. Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P. et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // New Engl. J. Med. — 2002, Feb 28. — № 346(9). — P. 653–661.

47. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // New Engl. J. Med. — 2007, May 3. — № 356(18). — P. 1809–1822.

48. Grbic J.T., Landesberg R., Lin S.Q. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial // J. Amer. Dent. Assoc. — 2008, Jan. — № 139(1). — P. 32–40.

49. Recker O.P., Delmas P.D., Halse J. et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure // J. Bone Miner. Res. — 2008, Jan. — № 23(1). — P. 6–16.

50. Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture // New Engl. J. Med. — 2007. — P. 357.

51. McClung M., Recker R., Miller P. et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate // Bone. — 2007, Jul. — № 41(1). — P. 122–128.

52. Reginster J.Y., Minne H.W., Sorensen O.H. and WERT Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis // Osteoporosis Int. — 2000. — № 11. — P. 83–91.

53. Eastell R., Reid D., Watts N. et al. Risedronate induces rapid and sustained reductions in vertebral fracture risk in postmenopausal women with established osteoporosis // Osteoporosis Int. — 2000. — Vol. 11 (Suppl 1). — P. S26.

54. 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. — Vol. 2. — P. S227.

55. MacLean C., Newbeopy 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, Feb 5. — № 148(3). — P. 197–213.

56. 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). — P. 1737–1742.

57. Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T. et al. Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women // Neurology. — 2005. — № 64(5). — P. 811–816.

58. 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). — P. 1141–1149.

59. 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). — P. 1743–1748.

60. Sorensen O.H., Crawford G.M., Mulder H. et al. Longterm efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience // Bone. — 2003. — № 32(2). — P. 120–126.

61. 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). — P. 418–424.

62. 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). — P. 277–285.

63. Wells G., Cranney A., Peterson J., Boucher M. et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women // Cochrane Database Syst Rev. — 2008, Jan. — Vol. 23 (1). — CD004523.

64. Дыдыкина И.С., Муравьёв Ю.В. Влияние отечественного бисфосфоната — ксидифона на минерализацию костей у больных ревматоидным артритом: двойное слепое 12-месячное исследование // Клин. ревматология. — 1996. — № 1. — С. 42–45.

65. Hess L.M., Jeter J.M., Benham-Hutchins M., Alberts D.S. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users // Amer. J. Med. — 2008, Jun. — № 121(6). — P. 475–483.

66. Cummings S.R., Schwartz A.V., Black D.M. Alendronate and atrial fibrillation // New Engl. J. Med. — 2007. — № 356(18). — P. 1895–1896.

67. Sørensen H.T., Christensen S., Mehnert F. et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study // Brit. med. J. — 2008, Apr 12. — № 336(7648). — P. 813–816.

2.2.2. Стронция ранелат

Клинические исследования по влиянию стронция ранелата на костную ткань были начаты в 1991 г. В сентябре 2004 г. препарат под названием Протелос был зарегистрирован в Европе, а 30 марта 2005 г. стронция ранелат прошёл регистрацию в России под коммерческим названием Бивалос.

Стронций — двухвалентный катион с молекулярным весом 87,62 дальтон, занимает 15-е место по частоте встречаемости в земной коре. Стронция ранелат, применяемый в медицинских целях, содержит 2 атома стабильного стронция, связанных с органической (раневой) кислотой. На основании исследований на животных и человеке было доказано, что стронция ранелат обладает двунаправленным действием на костную ткань: стимулирует костеобразование и подавляет костную резорбцию [9, 10, 16, 23]. Точный механизм действия стронция ранелата неизвестен. Высказываются гипотезы, что стронция ранелат реализует свои эффекты через кальций-чувствительный рецептор или какой-то другой катион-чувствительный рецептор; влияет на систему RANK/RANKL/остеопротегерин; и выработку факторов роста, зависящих от простагландина E2 [28].

Теоретический расчёт элиминации стронция из костной ткани показал, что первая быстрая фаза выведения (период полувыведения 41 день) сменяется фазой медленного выведения с периодом полувыведения 3 года [15]. Во второй фазе выведение стронция стимулируется витамином D и подавляется бисфосфонатами [11].

У препарата есть особенности, связанные с необходимостью переоценки истинного прироста МПК. При измерении МПК методом DXA

атомы стронция (Z=38) поглощают рентгеновские лучи более сильно, чем атомы кальция (Z=20). Когда стандартная программа DXA рассчитывает МПК, возникает ошибка за счёт содержания стронция в костях. По результатам ряда экспериментов был сделан вывод, что один поправочный коэффициент (1% молярной фракции стронция) приводит к 10% преувеличению МПК, что может быть использовано для всех денситометрических аппаратов. На основании экспериментальных исследований на приматах была выведена формула:

$$\text{конечная МПК} = \frac{\text{измеренная МПК поясничных позвонков}}{1+0{,}061 \times \text{BSC подвздошной кости, \%}},$$

где BSC — содержание стронция в подвздошной кости, измеренное при костной биопсии и выраженное в молярных процентах содержания стронция [7, 21].

Использование стронция ранелата для лечения постменопаузального остеопороза

Исследования, посвящённые отработке дозировки препарата, показали, что минимальная терапевтическая доза стронция ранелата 1 г/день приводит к достоверному увеличению МПК поясничных позвонков на 5,53% (2,4% при пересчёте на атомы стронция), шейки бедра на 4,78 (2,46%) и всего бедра на 4,68 (3,21%) за 2 года лечения [23]. Стронция ранелат в дозе 2 г/день приводит к достоверному увеличению МПК поясничных позвонков на 7,3% (3%) (p<0,001) за год, и уже на выборке 353 пациента было получено статистически значимое снижение риска переломов позвонков на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,35; 0,89) за 2 года лечения [20].

Исследования по оценке эффективности стронция ранелат для предупреждения переломов прошли в 12 странах с участием 75 центров. Всем пациентам до включения в исследование был компенсирован дефицит витамина D, затем женщины в постменопаузе были включены в исследование SOTI (n=1649, средний возраст 69,4), основной целью которого была оценка снижения риска переломов позвонков, или исследование TROPOS (n=5091, старше 74 лет или 70–74 и фактор риска), первичной целью которого были периферические переломы. В исследовании SOTI через 3 года лечения в группе стронция ранелата прирост МПК составил 12,7% в поясничных позвонках, 7,2% в шейке бедра и 8,6% в целом в бедре, что было соответственно на 14,4, 8,3 и 9,8% выше по сравнению с плацебо (p<0,001) [19]. В SOTI исследовании стронция ранелат привёл к увеличению МПК поясничных позвонков на 12,7% за 3 года. После перерасчёта

на атомы стронция прирост МПК в поясничных позвонках у пациентов на терапии стронция ранелат составил 6,8% [31]. В исследовании SOTI у пациенток, получающих стронция ранелат, уже через 3 мес терапии наблюдалось достоверное снижение С-концевого телопептида коллагена 1 типа (CTX) на 12,2%, но к 12 мес отмечено возвращение его уровня к базальным значениям, вместе с тем он был ниже, чем в группе плацебо к 36 мес лечения. Костная щелочная фосфатаза (КЩФ) достоверно повысилась через 3 мес (+8,1%), достигнув максимума к 24 мес [19].

При анализе результатов трёхлетнего лечения стронция ранелата в исследовании SOTI показано, что приём стронция ранелата позволил снизить относительный риск (ОР) новых переломов позвонков на 49% за первый год лечения (ОР 0,51, 95% ДИ 0,36; 0,74, p<0,001) и на 41% в течение трёхлетнего периода исследования (ОР 0,59, 95% ДИ 0,48; 0,73, p<0,001) [19]. Через 4 года применения стронция ранелата (1445 пациенток) наблюдалось снижение риска переломов позвонков на 33% [24].

В исследовании SOTI на фоне лечения стронция ранелата у меньшего количества пациентов снизился рост (как минимум на 1 см) (30,1%) по сравнению с плацебо (37,5%) p=0,003. Жалобы на боли в спине были реже в группе лечения (17,7%) по сравнению с плацебо (21,3%), хотя и не достоверно p=0,07 [19].

По результатам исследования TROPOS МПК в группе лечения через 3 года увеличилась на 5,7% в шейке бедра и на 7,1% в целом в бедре от начального уровня и соответственно на 8,2 и 9,8% по сравнению с плацебо (p<0,001) [25]; на протяжении всего исследования, начиная с 3 мес, в группе стронция ранелата содержание КЩФ было выше, а N-концевой телопептид (NTX) достоверно ниже, чем у пациенток группы плацебо [25].

По данным исследования TROPOS, приём 2 г стронция ранелата статистически значимо снижал ОР всех периферических переломов на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,702; 0,995, p=0,04), на 19% наиболее часто встречающихся периферических переломов (бедро, луч, таз и крестец, рёбра и грудина, ключица, плечевая кость): ОР 0,81, 95% ДИ 0,66; 0,98). Снижение риска переломов бедренной кости на 36% наблюдалось в группе высокого риска (Т-критерий в шейке бедра 3 стандартных отклонений) (ОР 0,64, 95% ДИ 0,412; 0,997). Относительный риск переломов позвонков снижался на 45% (ОР 0,55, 95% ДИ 0,39; 0,77) за первый год лечения и на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,51; 0,73) через 3 года лечения [25]. Через 5 лет лечения сохранялось статистически значимое снижение риска периферических переломов на 15% и на 24% переломов тел позвонков [24, 25]. Анализ эффективности стронция ранелата в зависимости от факторов риска остеопороза и переломов показал, что наличие

предшествующих переломов, наследственная предрасположенность к остеопорозу, исходный индекс массы тела, базальная МПК, курение не влияют на успешность лечения стронция ранелата [27]. Вторичный анализ данных пациентов, включённых в исследования SOTI и TROPOS, показал эффективность стронция ранелата для предупреждения переломов в популяции женщин старше 80 лет [30].

Опубликованы результаты гистоморфометрического анализа 136 костных биопсий за 5 лет лечения: 49 пациенток из группы лечения и 89 пациенток из группы плацебо [18]. Был подтверждён стимулирующий эффект стронция ранелата на костеобразование: увеличение остеобластических поверхностей на 38% при терапии стронция ранелата в сравнении с плацебо (p=0,047), большая скорость минерализации как в трабекулярной (на 8%, p=0,008), так и в кортикальной кости (11%, p=0,033). Влияние на костную резорбцию заключалось в тенденции к снижению эндостеальных эрозированных поверхностей, трабекулярных остеокластических поверхностей и количества остеокластов (−14, −9, −9% соответственно).

Для интегральной оценки эффективности стронция ранелата был произведён Кохрановский метаанализ 4 рандомизированных клинических исследований (STRATOS, PREVOS, SOTI, TROPOS), показавший снижение риска переломов позвонков на 37% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,56; 0,71) и на 14% снижение периферических переломов (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75; 0,98) через 3 года ежедневного приёма СР. МПК статистически значимо увеличилась, и за 3 года прибавка в поясничных позвонках составила +5,44% (95% ДИ 3,41; 7,46) с перерасчётом на атомы стронция (+11,29% без перерасчёта), в шейке бедра +8,25% (95% ДИ 7,84; 8,66) и в целом в бедре +9,83% (95% ДИ 9,39; 10,26) без перерасчёта [22].

Стронция ранелат увеличивал МПК у пациентов с остеопенией в позвонках и проксимальном отделе бедра, однако данных о влиянии стронция ранелата на переломы у пациентов с остеопенией нет [14].

В неконтролируемом исследовании стронция ранелата на российской популяции (60 женщин 55–75 лет) увеличение МПК через год составило +4,68% в L2–L4 и +2,0% в шейке бедра, +3,10% в целом в бедре [1].

Исследование эффективности препарата у мужчин продолжается по настоящее время.

Безопасность

В исследованиях STRATOS, SOTI, TROPOS оценивалось действие стронция ранелата на уровни кальция (Ca), фосфора (P) и кальций-регулирующих гормонов. В исследовании TROPOS подтверждено снижение Ca в группе стронция ранелата (с 2,39 до 2,33 ммоль/л), Обнаружено также незначительное повышение уровня P (с 1,22 до 1,32 ммоль/л) и снижение ПТГ (с 33,24 до 29,81 пг/мл) [25]. Исследуемые показатели изменялись в пределах нормальных значений и не влияли на степень минерализации кости. Однако эти результаты свидетельствуют о необходимости приёма солей Ca и витамина D при лечении стронция ранелата. Ни в одном из исследований не выявлено динамики содержания кальцитонина, 25OHD3 или 1,25(OH)2D3 в крови. Транзиторные острые подъёмы уровня мышечно-скелетной фракции креатинин фосфокиназы (КФК) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы отмечались в 1,0 и 0,4% в группах с назначением стронция ранелата и плацебо соответственно. Очень важным для препарата, накапливающегося в костной ткани и длительно применяющегося для лечения остеопороза, было исследовать его влияние на минерализацию костной ткани. При гистоморфометрических исследованиях биоптатов из крыла подвздошной кости, проведённых в разных клинических исследованиях стронция ранелата, не было выявлено признаков остеомаляции или каких-либо дефектов минерализации, в частности не выявлено увеличения толщины остеоида или задержки первичной минерализации [18, 19]. При гистоморфометрии и микромагнитно-резонансном исследовании костных образцов пациенток, получавших препарат в течение 5 лет, было показано, что стронция ранелат формирует нормальную костную ткань без признаков дефектов минерализации или каких-либо других нарушений костной ткани [5].

Побочные эффекты

По данным метаанализа 4 исследований стронция ранелата, 2 г ежедневно увеличивает риск диареи (ОР 1,38, 95% ДИ (1,02–1,87)), однако это не приводило к выбыванию пациентов из исследования. Кроме того, при анализе 2 исследований (n=6669) в группе, получавшей стронция ранелат, была выявлена большая частота венозных тромбозов (2,2% по сравнению с 1,5% в группе плацебо: ОР 1,5, 95% ДИ 1,1; 2,1) и тромбоэмболии лёгочных артерий (0,8% по сравнению с 0,4% плацебо: ОР 1,7, 95% ДИ 1,0; 3,1). Кроме того, несколько чаще в группе стронция ранелата выявляли нарушения со стороны нервной системы, такие, как головная боль (3,9% по сравнению с 2,9%), судороги (0,3% по сравнению с 0,1% в группе плацебо), потеря памяти (2,4% по сравнению с 1,9%) и нарушение сознания (2,5% по сравнению с 2,0%), но расстройства нервной системы встречались чаще через 4 года терапии [22].

Препарат нужно назначать в сочетании с добавками кальция и витамина D при их недостаточном потреблении с продуктами питания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стронция ранелат увеличивает МПК позвонков и проксимальных отделов бедренной кости и уменьшает риск переломов тел позвонков и периферических переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом (А)
Стронция ранелат не нарушает структуру костной ткани (В)
Наличие предшествующих переломов, наследственная предрасположенность к остеопорозу, исходный индекс массы тела, базальная МПК, курение не влияют на эффективность лечения стронцием ранелатом (В)
Длительность лечения стронция ранелатом составляет 3–5 лет, при этом безопасность лечения оценена за период лечения до 8 лет (С)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Стронция ранелат — препарат первой линии для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе (А)
Стронция ранелат необходимо назначать в сочетании с кальцием и витамином D в дозировках в зависимости от их пищевого потребления (С)

Список литературы

1. Рожинская Л.Я., Арапова С.Д., Дзеранова Л.К. и др. Результаты Российского многоцентрового исследования эффективности Бивалоса (Стронция Ранелата) у женщин с постменопаузальным остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. — 2007. — № 3. — С. 25–30.
2. Alexandersen P., Karsdal M.A., Qvist P. et al. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women // Bone. — 2007. — Vol. 40. — P. 218–222.
3. Ammann P., Rizzoli R., Deloffre P. et al. Longterm administration of a high dose of the strontium salt S12911 has no toxic effect on bone biomechanics in female rats and may improve bone strength of the midshaft humerus // J. Bone Mineral Research. — 1995. — Vol. 10 (suppl 1). — P. 358.
4. Ammann P., Robin B., Bonjour J.P. et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases bone strength in intact female rats (abstract). IBMS/ECTS Meeting, Madrid, June 2001.
5. Arlot M.E., Jiang Y., Genant H.K. et al. Histomorphometric and μCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate // J. Bone and Mineral Research. — 2008. — Vol. 23. — P. 215–222.
6. Arlot M.E., Roux J.P., Boivin G. et al. Effects of a strontium salt (S12911) on both tibial metaphysic and epiphysis in normal growing rats // J. Bone Mineral Research. — 1995. — Vol. 10 (suppl 1). — P. 356.
7. Blake G.M., Foglman I. Long-Term Effect of Strontium Ranelate treatment on BMD // J. Bone Mineral Research. — 2005. — Vol. 20. — P. 1901–1904.
8. Bruyere O., DelfeOPiere D., Roux C. et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression // Annual Rheumatology Disorder. — 2008. — Vol. 67. — P. 335–339.
9. Buehler J., Chappuis P., Saffar J.L. et al. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (Macaca fascicularis) // J. Bone. — 2001. — Vol. 29. — P. 176–179.
10. Canalis E., Hott M. incidence during treatment with strontium ranelate, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro // J. Bone. — 1996. — Vol. 18. — P. 517–523.
11. Cohen-Solal M. Strontium overload and toxicity: impact on renal osteodystrophy // Nephrol Dial Transplant. — 2002. — Vol. 17. — P. 30–34.
12. D'Haeese P.C., Schrooten I., Goodman W.G. et al. Increased serum strontium levels in hemodialysis patients with osteomalacia // J. Kidney International. — 2000. — Vol. 57. — P. 1107–1114.
13. Grynpas M.D., Hamilton E., Cheung R. et al. Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce mineralization defect // J. Bone. — 1996. — Vol. 18. — P. 253–259.
14. Malaise O., Bruyere O., Reginster J.Y. Strontium ranelate normalizes bone mineral density in osteopenic patients // Aging Clin. Exp. Res. — 2007. — Vol. 19. — P. 330–333.
15. Marie P.J., Amman P., Boivin G., Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone // J. Calcified Tissue International. — 2001. — Vol. 69. — P. 121–129.
16. Marie P.J., Garba M.T., Hott M., Miravet L. Effect of low doses of stable strontium on bone metabolism in rats. // J. Mineral Electrolyte Metabolism. — 1985. — Vol. 11. — P. 5–13.

17. Marie P.J. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate // Osteoporosis Int. — 2003. — Vol. 14. — P. S9—S12.

18. Reginster J.Y., Deroisy R., Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis // Drugs Today. — 2003. — Vol. 39. — P. 89–101.

19. Meunier P.J., Arlot M.E., Roux J.P. et al. How to rebalance bone turnover in favor of formation // Osteoporosis Int. — 2006. — Vol. 17 (suppl. 1). — P. S114. — Abstracts of Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ECCEO 6. 15–18 March, 2006, Vienna, Austria.

20. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of Strontium Ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // New England J. Medicine. — 2004. — Vol. 350. — P. 459–468.

21. Meunier P.J., Slosman D.O., Delmas P.D. et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosisa 2-year randomized placebo controlled trial // J. clin. Endocr. — 2002. — Vol. 87. — P. 2060–2066.

22. Nielsen P.S., Slosman D., Sorensen O.H. et al. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual x-ray absorbtiometry // J. Clinical Densitometry. — 1999. — Vol. 2. — P. 371–379.

23. O'Donnell S., Cranney A., Wells G.A. et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis // Cochrane Database Systematic Review. — 2006. — (4). — CD005326.

24. Reginster J.Y., Deroisy R., Dougados M. et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial // Osteoporosis Int. — 2002. — Vol. 13. — P. 925–931.

25. Reginster J.Y., Meuniier P.J., Roux J. et al. Strontium ranelate: an anti-osteoporotic treatment demonstrated vertebral and nonvertebral anti fracture efficacy over 5 years in post menopausal osteoporotic women // Osteoporosis Int. — 2006. — Vol. 17 (suppl. 1). — P. S11–S12. — Abstracts of Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ECCEO 6. 15-18 March, 2006, Vienna, Austria.

26. Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study // J. Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2005. — Vol. 90. — P. 2816–2822.

27. Reinholt F., Hjerpe A., Jansson K., Engfeldt B. Stereological studies on the epiphyseal growth plate in strontium-induced rickets // J. Bone Joint Surgeon Am. — 1984. — Vol. 66A. — P. 1274–1280.

28. Roux C., Reginster J.Y., Fechtenbaum J. et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with post-menopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors // J. Bone Mineral Research. — 2006. — Vol. 21. — P. 536–542.

29. Roux C. The living skeleton // Wolters Kluver Health. — 2007. — P. 41–60.

30. Schrooten I., Cabrera W., Goodman W.G. et al. Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats // J. Kidney International. — 1998. — Vol. 54. — P. 448–456.

31. Seeman E., Vellas B., Benhamou C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older // J. Bone and Mineral Research. — 2006. — Vol. 21. — P. 1113–1120.

32. Storey E. Intermittent bone changes and multiple cartilage defects in chronic strontium tickets in rats // J. Bone Joint Surgeon. — 1962. — Vol. 443. — P. 194–208.

2.2.3. Заместительная гормональная терапия

Дефицит эстрогенов считается основным фактором риска остеопороза, с точки зрения эпидемиологии это наиболее часто встречающийся фактор риска [7]. Впервые в 1940–1941 гг. эндокринолог F. Albright из Чикаго предложил применять эстрогены для профилактики и лечения остеопороза при эстрогендефицитных состояниях. С тех пор выполнено большое количество исследований, подтверждающих эффективность заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза.

Влияние заместительной гормональной терапии на минеральную плотность костной ткани

Нами обобщены данные приведённых рандомизированных исследований. Во всех работах отмечен прирост костной массы в поясничном отделе позвоночника на 2–6% за 12 мес, даже при применении низких доз. Литературные данные демонстрируют стойкое увеличение МПК в области бедра при применении эстрогенов, но максимальные цифры не превышают 3% прибавки в год. Интересно, что эффект ЗГТ выше у жен-

щин с более низкой исходной МПК (особенно в зоне бедра) и у тех, кто имеет дополнительный фактор риска развития остеопороза, например длительно курит [5, 18, 62].

В метаанализе Wells и соавт. (57 РКИ, сравнение влияния ЗГТ и плацебо у женщин в постменопаузе) отмечено достоверное повышение МПК во всех областях скелета. В исследованиях длительностью около 2 лет средние показатели МПК увеличились на 6,8% в поясничном отделе позвоночника и на 4,1% в шейке бедра [82, 53]. В исследовании PEPI на фоне приёма конъюгированных эквин-эстрогенов (CEE) 0,625 мг/сут в виде монотерапии или в сочетании с медроксипрогестерона ацететатом (МПА) или микронизированным прогестероном в течение 3 лет показано значительное увеличение МПК на 3,5–5,0% в поясничном отделе позвоночника и 1,7% в бедре в сравнении с потерей 2% в группе плацебо [79]. На фоне комбинированной терапии CEE+MPA в исследовании WHI также отмечена положительная динамика МПК — 4,5% и 3,7% соответственно [11]. В рекомендациях [42] есть ссылка на одно исследование, где было продемонстрировано прогрессивное увеличение МПК на фоне 10-летнего приёма комбинированной терапии в постменопаузе, составившее в итоге 13% по сравнению с исходными показателями.

Хорошо известно, что ЗГТ эффективна в профилактике остеопороза, если имеет место её начало непосредственно в ранней менопаузе. В связи с этим особенно интересны работы, указывающие на выраженное позитивное влияние ЗГТ на МПК у женщин старшего постменопаузального возраста. По данным M. Gambacciani [26] и D. H. Gutteridge [33], у женщин в поздней постменопаузе МПК в поясничном отделе за 12 мес увеличилась на 3–5%.

В последние годы увеличилось количество исследований, изучающих влияние как разных доз эстрогенов, так и сравнение форм их применения для профилактики постменопаузального остеопороза. Очевидно, это связано с прогрессом в фармакологической промышленности и с практическим интересом к низким и ультранизким дозам эстрогенов в связи с известными побочными действиями стандартных доз. C. J. Haines [34] и M. Notelovitz [54] указывают на дозозависимый эффект эстрогенов на костный обмен, подчёркивая эффективность низких доз в профилактике остеопороза [24, 42, 53]. Применения 1 мг/сут перорального эстрадиола [5] и даже 0,25 мг/сут перорального микронизированного 17β-эстрадиола [53], 0,3 мг/сут конъюгированных эстрогенов [25, 60, 47] или 0,025 мг/сут трансдермального эстрадиола [54], а также поступления эстрогенов из вагинального кольца [53] достаточно для торможения потерь костной плотности и достоверной прибавки МПК в поясничном

отделе позвоночника и бедре в сравнении с плацебо (1–3%) [53, 64, 66, 72, 79]. Есть данные об аналогичной эффективности применения традиционной циклической терапии и режима длительного цикла [59]. В исследовании Warming, где изучалось влияние низких доз трансдермального эстрадиола 0,045 мг/сут в сочетании с различными низкими дозами левоноргестрела, отмечено достоверное возрастание МПК на 8% в поясничном отделе позвоночника, на 6% в бедре и на 3% в скелете в целом в сравнении с плацебо; также отмечено достоверное снижение маркёров костного обмена, за исключением уровня кальция в моче, при этом дозозависимого эффекта левоноргестрела не выявлено [80]. Показана эффективность применения ультранизких доз эстрогенов у женщин с тяжёлым дефицитом эстрогенов, но отсутствуют данные об их влиянии на риск переломов [39, 42]. Однако в метаанализе G. Wells [82] имеется суждение, что для профилактики переломов на фоне остеопороза эффективны лишь стандартные дозы эстрогенов.

Роль прогестагена в протективном эффекте эстрогенов на костный обмен обсуждается. По данным исследований, включённых в наш обзор, не выявлено большого значения типа прогестагена для динамики МПК [26, 74], хотя ряд исследований прошлых лет указывает на более выраженный положительный эффект производных С-19-норстероидов как синергистов эстрогенов во влиянии на костную ткань [35, 42, 75].

Известно, что протективный эффект эстрогенов на МПК заканчивается в момент прекращения терапии. Показатели, характеризующие костный баланс в период отмены терапии, соответствует таковым в ранней менопаузе [69]. В связи с этим позволим заметить, что большое значение имеет длительность гормональной терапии, поскольку самые тяжёлые переломы в большинстве своём происходят после 65 лет [1, 2, 42, 81]. Так, в открытом проспективном рандомизированном исследовании Heikkinen и соавт., где женщины в постменопаузе принимали ЗГТ на протяжении 10 лет, отмечено прогрессивное увеличение МПК в позвоночнике, а пик увеличения костной плотности в бедре зарегистрирован после 5 лет гормонотерапии. После отмены ЗГТ показано постепенное снижение МПК — от 3 до 6% в первый год [37], однако показатели костной плотности всё же превышали исходные значения.

Применение препарата из группы селективных тканевых регуляторов эстрогенной активности (Тиболон) у женщин в постменопаузе способствует стабильному повышению МПК. Новые результаты рандомизированных исследований оценивают эффективность разных доз препарата (2,5 и 1,25 мг) для профилактики остеопороза в ранней постменопаузе [25]. Доказан дозозависимый эффект тиболона на МПК в постменопаузе и про-

демонстрирована эффективность дозы 1,25 мг для подавления костной резорбции. В исследовании A. Arabi и соавт. [4] подтверждается эффективность низких доз тиболона для увеличения МПК, которая значительно коррелирует с нарастанием индекса массы тела на фоне лечения.

При изучении эффективности комбинированного применения ЗГТ и других антирезорбтивных препаратов (алендронат) у женщин с низкой костной массой отмечено увеличение МПК в основных зонах скелета на 8,3% в сравнении с 6,0% на фоне монотерапии каждым из агентов [53]. Однако влияние комбинированной терапии на частоту переломов не изучалось, хотя, по данным обзора, алендронат больше снижает частоту переломов в сравнении с ЗГТ [50]. Также показано значительное увеличение МПК при добавлении терипаратида к ЗГТ: отмечено увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 14%, в целом в бедре — на 5,2% и в шейке бедра — на 5,2% в сравнении с 3, 1,6 и 2% соответственно на фоне только ЗГТ; различия достоверны [53, 71].

В ряд исследований в качестве группы сравнения для оценки эффективности ЗГТ были включены пациентки, активно занимающиеся физическими упражнениями. Изолированно используемая физическая нагрузка имеет лишь локальный эффект — снижает местную потерю МПК [49]. При добавлении к физическим упражнениям препаратов кальция можно добиться торможения потерь МПК в поясничном отделе позвоночника и увеличения минеральной плотности в бедре на 1% за 12 мес [49]. При сочетании физической активности с ЗГТ и со сбалансированной по кальцию диетой прирост МПК составляет 3–4% в поясничном отделе и 2,5–3% в бедре за 12 мес лечения [44, 77]. Необходимость присоединения препаратов кальция (от 800 до 1200 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ) к проводимой гормонотерапии подчёркивают почти все авторы [44, 49, 64, 77].

В последние годы обсуждается значимость полиморфизма генов альфа-эстрогеновых рецепторов в динамике показателей МПК в ответ на терапию. Так, в исследовании Rapuri и соавт. изучалась зависимость реакции костной плотности на приём витамина D, комбинированной эстроген-гестагенной терапии, их сочетания или плацебо. Было установлено, что у женщин с вариантами генотипа PP и XX альфа-эстрогенового рецептора были выявлены следующие тенденции: ниже процессы костного ремоделирования и скорость потери костной плотности, более выражен положительный эффект ЗГТ [61]. Вероятно, в будущем станет целесообразным проведение генетического обследования перед назначением терапии для прогнозирования её эффективности, однако для этого необходимо проведение дальнейших исследований.

Таким образом, именно на основании положительной динамики МПК на фоне ЗГТ можно утверждать, что гормонотерапия надежно предотвращает потери МПК и тормозит костную резорбцию у здоровых женщин в постменопаузе, достаточно эффективно защищает женщин менопаузального возраста, имеющих остеопению, от дальнейших потерь МПК, при этом не только останавливает потери МПК, но и создаёт запас прочности кости.

Заместительная гормональная терапия и риск переломов позвонков

Основной критерий эффективности терапии или профилактики развития остеопороза — снижение риска переломов в рандомизированном исследовании. Работ, ставящих подобную задачу при использовании ЗГТ, очень мало.

До настоящего времени не проводилось широкомасштабных исследований, оценивающих эффективность ЗГТ у женщин с постменопаузальным остеопорозом; в представленных ниже исследованиях, характеризовавшихся выраженной гетерогенностью участвовавших популяций, изучалось влияние ЗГТ на риск переломов позвонков и периферических переломов. При этом в крупных рандомизированных исследованиях WHI и HERS количество женщин с постменопаузальным остеопорозом было небольшим, чтобы оценить непосредственное влияние ЗГТ на риск переломов [6, 7, 79].

Установлено, что в сравнении с плацебо ЗГТ может быть более эффективна для снижения частоты переломов позвонков после 1–7 лет приёма у женщин в постменопаузе, а также периферических переломов (особенно у женщин моложе 60 лет) [50]. По результатам обсервационных и рандомизированных контролируемых испытаний эстрогены способствуют снижению риска переломов позвонков и периферических переломов до 30% независимо от исходной костной плотности [6, 11, 45, 64, 75]. После прекращения приёма ЗГТ отмечалось постепенное снижение МПК, однако показатели плотности кости всё же превышали исходные значения, при этом защитное действие против переломов сохранялось в течение нескольких лет [45].

Следует упомянуть крупные рандомизированные исследования предыдущих лет PEPI [43] и Women's Health Initiative (WHI) [3, 11, 12, 29], достоверно подтверждающие эффективность ЗГТ в профилактике переломов различных локализаций. При этом в Heart and Estrogen/progestin replacement Study (HERS) не было показано статистически значимого снижения риска переломов позвоночника, бедра и периферических

локализаций (ОР 1,04, 95% ДИ 0,87–1,25, ОР 1,10, 95% ДИ 0,49–2,50, ОР 0,95, 95% ДИ 0,75–1,21 соответственно) [28, 41].

О влиянии ЗГТ на переломы позвонков имеются следующие данные. В систематическом обзоре Wells [82] (дата поиска 1999 г., 57 РКИ длительностью минимум год, 9957 постменопаузальных женщин) отмечено отсутствие достоверных различий между ЗГТ и плацебо, кальцием, витамином D или комбинацией кальция и витамина D в группе женщин с переломами позвонков в течение 1–5 лет (5 РКИ, 3385 постменопаузальных женщин, ОР 0,66, 95% ДИ 0,41–1,07). В систематическом обзоре Torgerson (дата поиска 2001 г., 13 РКИ длительностью минимум год, 6723 постменопаузальных женщин) было отмечено, что ЗГТ значительно снижала число женщин с переломами позвонков в сравнении с плацебо, приёмом кальция, витамина D или комбинацией кальция и витамина D на протяжении 1–5 лет (ОР 0,67, 95% ДИ 0,45–0,98) [75]. В третьем обзоре (9 РКИ) переломы позвонков не рассматривались как конечные точки [50]. В РКИ WHI E + P [83] (16 608 постменопаузальных женщин) показано, что в сравнении с плацебо на фоне приёма конъюгированных эквин-эстрогенов 0,625 мг/сут с медроксипрогестерона ацетатом 2,5 мг/сут значимо снижается количество женщин с любыми переломами (ОР 0,76, 95% ДИ 0,63–0,92) и переломами позвонков (ОР 0,66, 95% ДИ 0,44–0,98) на протяжении 5,2 лет терапии [53, 83]. Во втором РКИ WHI E-only (10 739 здоровых женщин с предшествующей гистерэктомией) продемонстрировано, что монотерапия эстрогенами 0,625 мг/сут CEE также снижает число женщин с любыми переломами (ОР 0,70, 95% ДИ 0,50–0,83) и переломами позвонков (ОР 0,62, 95% ДИ 0,42–0,93) на протяжении в среднем 6,8 лет в сравнении с плацебо [50, 83].

Заместительная гормональная терапия и риск периферических переломов

Значительное снижение числа женщин с периферическими переломами на фоне приёма ЗГТ в сравнении с плацебо, отсутствием вмешательства, кальцием, витамином D или комбинацией кальция и витамина D на протяжении 1–10 лет (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,94) отмечено в обзоре Torgerson и соавт. (дата поиска 2000 г., 22 РКИ, 4 включены в обзор Wells, 8 длительностью минимум год, 774 постменопаузальных женщин) [50]. Снижение частоты переломов было более выраженным у женщин до 60 лет в сравнении с пациентками старше 60 лет (переломы у женщин до 60 лет 14 РКИ, ОР 0,67, 95% ДИ 0,46–0,98, P=0,03; переломы у женщин

старше 60 лет 8 РКИ ОР 0,88, 95% ДИ 0,71–1,08, P=0,22). По данным WHI, на фоне приёма ЗГТ риск периферических переломов также снижается на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,69–0,86) [53, 83].

По данным метаанализа Torgerson D [75] сделано заключение, что длительное применение ЗГТ у женщин после овариэктомии снижает риск переломов бедра на 75%. На фоне 5,2 лет приёма CEE+MPA (WHI) отмечено значительное снижение частоты переломов бедра — на 34% (ОР 0,66, 95% ДИ 0,45–0,98). Монотерапия CEE в течение 6,8 лет приёма (WHI) также снижала частоту переломов бедра — на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,41–0,91). По данным обзора результатов когортных и случай–контроль исследований Stevenson установил, что риск переломов бедра на фоне ЗГТ снижается на 20–40% [72]. Отмечено снижения риска переломов запястья в сравнении с плацебо при приёме CEE+MPA (WHI) (ОР 0,71, 95% ДИ 0,59–0,85).

Большинство рекомендаций сводится к применению ЗГТ с целью профилактики остеопороза. Эстрогены наиболее эффективны, если приём начинается сразу после наступления менопаузы [42,72]. Спорен вопрос об изолированном применении ЗГТ для лечения постменопаузального остеопороза. Работы, сравнивающие эффект эстрогенов с бисфосфонатами или кальцитонином, утверждают, что ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна в лечении остеопороза [16, 23]. Исследователи указывают на необходимость присоединения к ЗГТ алендроната или кальцитриола совместно с витамином D и кальцием для лечения постменопаузального остеопороза, хотя, как было сказано выше, по данным литературы доказано благоприятное влияние комбинированной терапии на МПК, а не на риск переломов [42, 67].

Заместительная гормональная терапия и костный метаболизм

Почти все приведённые нами рандомизированные исследования демонстрируют однонаправленную динамику в концентрации маркёров костного обмена в группах лечения. Регистрируется достоверное снижение биохимических показателей костного обмена [14, 18, 34, 44, 47, 52, 59, 71, 77, 78].

Особую ценность представляет рандомизированное исследование E.P. Paschalis и соавт. [57], подтверждающее положительный эффект эстрогенов на костный матрикс на основании гистоморфометрии. Авторами обнаружено увеличение процента минералов в структуре балок костной ткани и количества поперечных связей коллагена на фоне ЗГТ. Также результаты данного исследования демонстрируют достоверные

признаки подавления резорбтивной активности: уменьшение количества остеокластических эрозивных поверхностей после 24 мес использования ЗГТ.

Риск побочных эффектов при применении заместительной гормональной терапии

Несмотря на то, что основной целью данного систематического обзора была оценка влияния ЗГТ на костную ткань, мы не можем не коснуться вопроса побочных эффектов применения эстрогенов. В последние 25 лет ЗГТ стали широко использовать в клинической практике на долговременной основе при ряде хронических заболеваний (заболеваниях сердечно-сосудистой системы, остеопорозе, деменции) с лечебной и профилактической целью. Публикации результатов обсервационных наблюдений свидетельствовали о наличии защитного эффекта ЗГТ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, что и послужило основой для проведения РКИ у женщин в постменопаузе. Однако первые результаты нескольких наиболее крупномасштабных исследований (HERS, WHI), опубликованные в 2002–2004 гг., позволили сделать вывод о том, что ЗГТ не оказывает защитного действия на сердечно-сосудистую систему у женщин с уже имеющимися заболеваниями данной системы.

Наиболее крупным РКИ было WHI (27 347 участниц, из них первая ветвь — 16 608 женщин в постменопаузе 50–79 лет (средний возраст 63 года) получали CEE 0,625 мг + MPA 2,5 мг; вторая ветвь — 10 739 женщин после гистерэктомии в возрасте 50–79 лет (средний возраст 64 года) получали 0,625 мг CEE. В основу WHI легла гипотеза о том, что женщины, получающие ЗГТ, имеют более низкую частоту сердечно-сосудистых заболеваний и остеопоротических переломов. Данное исследование убедительно продемонстрировало эффективность ЗГТ в снижении частоты переломов позвоночника и шейки бедра, колоректального рака в группах лечения. Однако обе ветви исследования были остановлены раньше запланированного срока (через 5,2 и 6,8 лет соответственно). В первой ветви WHI при сравнении пользы и рисков основанием для остановки исследования послужило повышение числа дополнительных нежелательных событий, что составило 19 на 10 000 женщин/лет в группе CEE+MPA, то есть риски превышали пользу. В подгруппе, получавшей монотерапию CEE (вторая ветвь), имело место незначимое увеличение числа нежелательных событий, что в абсолютных значениях составило 2 на 10 000 женщин/лет в группе лечения [56].

Последующий анализ WHI обнаружил ряд методологических ошибок: в исследовании использовались стандартные дозы гормонов независимо

от возраста участниц и длительности менопаузы, пожилой возраст большинства участниц на момент включения в исследование (67% женщин были старше 60 лет и лишь 33% в возрасте 50–59 лет), наличие множественных соматических заболеваний у части женщин при включении в протокол. Кроме того, 26% участниц ранее принимали ЗГТ в течение 5–10 лет и больше.

В последующие годы неоднократно проводился повторный анализ результатов WHI. За 2005–2008 гг. опубликовано большое количество систематических обзоров и метаанализов, клинических рекомендаций, посвящённых определению пользы и рисков ГТ, а также её роли в профилактике поздних осложнений (остеопоротических переломов, ССЗ, рака молочной железы, деменции, колоректального рака и др.) [6, 8, 10, 17, 19, 53, 58, 65, 76].

В недавно опубликованном кохрановском систематическом обзоре Farquhar C. [19], включавшем 15 РКИ (35 089 женщин в возрасте 41–91 год), проведено сравнение длительного (не менее года) использования ЗГТ (все эстрогены, с или без прогестагенов, назначавшиеся орально, трансдермально, подкожно либо интраназально) и плацебо. Было показано отсутствие статистически значимых различий между женщинами, получавшими ЗГТ, и группой плацебо в отношении смертности от ИБС, инсульта, рака молочной железы и других злокачественных новообразований. Авторы подчёркивают, что все статистически значимые результаты были получены в двух наиболее крупных РКИ (HERS и WHI).

РКИ сильно отличались по количеству участников. Авторы делают вывод, что ни в одном из рассмотренных РКИ не было сфокусировано внимание на женщинах в перименопаузе, когда наиболее часто в клинической практике назначается ЗГТ с целью коррекции менопаузальных симптомов. Подчёркивается, что суммарные данные о конечных точках среди женщин 50–79 лет нельзя экстраполировать на популяцию женщин моложе 60 лет, и лишь исследование WHI даёт возможность проанализировать 2839 относительно молодых «здоровых» участниц в возрасте 50–59 лет, получавших комбинированную ЗГТ, и 1637 женщин, получавших монотерапию эстрогенами. Именно в этом возрасте назначается ЗГТ для коррекции вегетативных симптомов, а не в старших возрастных группах. Единственным достоверно повышенным риском в этой группе женщин был риск венозного тромбоза на фоне комбинированного режима ЗГТ. При этом авторы подчёркивают, что абсолютный риск данного осложнения в этой возрастной группе был крайне низким — 0,5% [19].

В связи с этим мы посчитали необходимым более подробно остановиться на результатах, полученных в WHI в подгруппе женщин 50–59 лет

на момент включения и с длительностью менопаузы до 10 лет, поскольку именно в этом возрасте в клинической практике оправдано назначение ЗГТ. Анализ подгруппы женщин 50–59 лет в WHI (комбинированная ЗГТ) показал, что для относительно здоровых женщин, принимавших CEE+MPA, статистически значимое повышение риска получено лишь для венозного тромбоза. Абсолютный риск данного осложнения повысился от 8 до 19 на 10 000 женщин в год, особенно у женщин с ожирением (ИМТ более 30 кг/м^2), наличием в анамнезе венозного тромбоза и мутацией фактора V Лейден. Повышение риска было наибольшим в первый год лечения. Абсолютный риск венозного тромбоза был низким среди женщин с нормальным индексом массы тела, принимавших комбинированную терапию, и составил в этой группе 0,5%. Возраст — универсальный фактор риска тромбозов, и в возрастной группе 70–79 лет ожидаемый 10-летний риск венозного тромбоза существенно увеличивался и составлял 6% [15].

Важно отметить, что анализ результатов среди женщин 50–59 лет в WHI, получавших монотерапию эстрогенами (пациентки с хирургической менопаузой), не показал статистических различий с группой плацебо в отношении какого-либо из исходов. Полученные данные у пациенток, получавших монотерапию CEE, позволили даже сделать предположение о протективном эффекте эстрогенов в отношении таких исходов, как ИБС и рак молочной железы. При этом авторы рекомендуют быть осторожными в интерпретации последних, поскольку не могут исключить роль случая, а также ограниченную силу исследования [19]. Необходимо отметить, что результаты, полученные в популяции женщин 50–59 лет в WHI, в целом согласуются с результатами наблюдательных исследований, где женщины были сопоставимы по возрасту [19, 36, 65].

Следует подчеркнуть, что в WHI среди женщин 50–59 лет на момент начала терапии получено снижение общей смертности на 31% на фоне комбинированной ЗГТ (CEE+MPA) и на 29% на фоне CEE, что составило в абсолютных цифрах соответственно — 9 смертей в группе CEE + MPA и 0 смертей в группе CEE на 10 000 женщин/лет.

Риск ИБС также достоверно снижался на 32% среди женщин моложе 60 лет, с длительностью менопаузы менее 10 лет (ОР 0,68; 95% ДИ 0,48; 0,96). Среди участниц с длительностью менопаузы менее 10 лет абсолютный дополнительный риск составил 4 случая на 10 000 женщин/лет на фоне комбинированной ЗГТ в сравнении с плацебо и 14 случаев на 10 000 женщин/лет на фоне монотерапии эстрогенами [38].

Статистически значимое снижение кальцификации коронарных артерий было получено в исследовании пациенток, получавших CEE в исследовании WHI, начавших приём эстрогенов в возрасте до 60 лет по сравнению с группой плацебо, что может предполагать защитный эффект эстрогенов на сосудистую стенку в данной возрастной группе. Средний балл кальцификации коронарных артерий в группе получавших CEE составил 83,1 в сравнении с плацебо — 123,1 (P=0,02) [48].

В когортном исследовании Nurses' Health Study (1976–2000 гг., 121 700 женщин в постменопаузе в возрасте 30–55 лет) отмечено снижение частоты ИБС среди пациенток, принимавших ЗГТ, по сравнению с женщинами, никогда не использовавшими препараты половых гормонов. Среди женщин, начавших приём ЗГТ в первые 4 года постменопаузы, отмечено статистически значимое снижение частоты ИБС (ОР 0,66; 95% ДИ 0,54–0,80) на фоне терапии CEE в дозе 0,625 мг; на фоне CEE+MPA в стандартной дозе (ОР 0,72, 95% ДИ 0,56–0,92) [30]. В этом исследовании абсолютный дополнительный риск инсульта составил 2 дополнительных случая на 10 000 женщин в год в группе, принимающих гормональную терапию в возрасте 50–54 лет. Также была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между дозой и риском инсульта. Относительный риск не повышался на фоне низкодозированных CEE (0,3 мг) и составил 0,93 [31]. Представляется важным подчеркнуть, что пациентки, включённые в данное исследование, наиболее соответствуют по возрасту популяции женщин, которым в клинической практике назначается ЗГТ.

Результаты многоцентрового когортного исследования ESTHER (1999–2005 гг.) показали безопасность трансдермального пути введения эстрогенов (в виде геля или пластыря) в сочетании с использованием микронизированного прогестерона или с производными прегнанов (дидрогестерона, медрогестона, хлормадинона ацетата, ципротерона ацетата, медроксипрогестерона ацетата) в отношении венозных тромбозов. Согласно данным ESTHER, производные нонпрегнанов (номегестрол ацетат, промегестон), а также оральные эстрогены связаны с повышением риска венозных тромбоэмболий [9].

Суммируя результаты РКИ, большинство авторов сделали вывод о том, что наиболее важные факторы, предопределяющие эффект ЗГТ, — возраст женщин на момент начала терапии и длительность менопаузы менее 10 лет [19, 58, 65].

В исследовании WHI относительный риск рака молочной железы на фоне комбинации эквин-эстрогенов 0,625 мг/сут и медроксипрогестерона ацетата 2,5 мг/сут составил 1,24 (95% ДИ 1,00; 1,59). Однако при исключении 25% женщин, ранее получавших ЗГТ, относительный риск рака снижается до 1,09 при 5-летнем приёме препаратов (95% ДИ 0,86;

1,39); при этом риск при предшествующем приёме гормонов менее 5 лет составил 1,70 (95% ДИ 0,99; 2,91), а при предшествующем приёме более 5 лет — 2,27 (95% ДИ 1,0; 5,15), данные статистически недостоверны [83]. Кроме того, у женщин, принимавших комбинированную ЗГТ до постановки диагноза рака молочной железы, смертность от рака была ниже, чем у женщин, не принимавших ЗГТ [58, 70].

В отличие от комбинированных препаратов, монотерапия эстрогенами в течение около 7 лет в этом исследовании не вызывала повышения риска рака молочной железы (ОР=0,77, 95% ДИ 0,59; 1,01), что даёт основание полагать, что применение эстрогенов в течение 6,8 лет или менее не меняет риск рака молочной железы, а наоборот, оказывает защитный эффект, так как риск рака снизился на 23% [70, 83]. В исследовании HERS относительный риск рака молочной железы на фоне приёма комбинированной ЗГТ через 4 года составил 1,30 (95% ДИ 0,77; 2,19), а через 6,8 лет — 1,08 (95% ДИ 0,52; 2,24), данные статистически недостоверны. В длительном открытом проспективном рандомизированном исследовании Heikkinen риск рака молочной железы на фоне 10-летнего приёма различных режимов ЗГТ не повышался и даже был ниже популяционного [36]. Заслуживает внимание широкомасштабное когортное исследование Etude Epidemiologoque de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale E3N EPIC, в котором оценивался риск развития рака молочной железы на фоне приёма ЗГТ у 54 548 женщин в постменопаузе (средний возраст 52,8 лет), не принимавших гормонотерапию в течение года перед включением в это исследование. За период наблюдения (средняя продолжительность 5,8 лет) было выявлено 948 случаев первичного инвазивного рака молочной железы. В когорте женщин-пользователей ЗГТ, где средняя продолжительность применения ЗГТ составляла 2,8 лет, отмечалось возрастание риска рака молочной железы по сравнению с женщинами, не принимавшими ЗГТ: относительный риск составил 1,2 (95% ДИ 1,1; 1,14), 1,1 (95% ДИ 0,8; 1,6) для монотерапии эстрогенами и 1,3 (95% ДИ 1,1; 1,5) при комбинации с оральными гестагенами. По мнению авторов, особое значение имеет тип гестагена в составе комбинированной терапии: так, на фоне синтетических гестагенов риск рака молочной железы составил 1,4 (95% ДИ 1,2; 1,7), а на фоне микронизированного прогестерона — 0,9 (95% ДИ 0,7; 1,2) [21]. В 2008 г. были опубликованы результаты дальнейшего наблюдения за этой когортой (80 377 женщин в постменопаузе, зарегистрировано 2243 случая рака, длительность наблюдения 8,1 лет). Монотерапия эстрогенами, а также комбинация эстрогенов с прогестероном или дидрогестероном не вызвали статистически значимого изменения риска рака молочной железы,

однако при назначении комбинации эстрогенов с синтетическими гестагенами риск достоверно повышался до 1,69 (95% ДИ 1,50; 1,91) [22].

Противоречивы данные о развитии рака яичника на фоне ЗГТ. Одни работы утверждают увеличение риска при длительности гормонотерапии более 10 лет [46, 63, 73], другие — отрицают [13, 68]. По данным РКИ (WHI, HERS), достоверный рост риска рака яичников на фоне ЗГТ выявлен не был [3, 70, 76]. Комбинированная ЗГТ, имеющая в своём составе гестаген не менее 10 дней аппликации или применяемая в непрерывном режиме, приводит к уменьшению риска рака эндометрия (ОР 0,76, 95% ДИ 0,45–1,31) [17, 27, 50, 83].

По данным РКИ, на фоне ЗГТ снижается риск колоректального рака (ОР 0,56, 95% ДИ 0,38; 0,91) [40, 70, 83]. По данным метаанализа 18 обсервационных исследований с участием женщин в постменопаузе, отмечено снижение риска колоректального рака на 20% на фоне приёма ЗГТ (ОР 0,80, 95% ДИ 0,74–0,86) в сравнении с женщинами, никогда не принимавшими гормонотерапию [32, 76].

По данным NHS и HERS, у женщин, принимающих ЗГТ в настоящее время или длительно более 5 лет, возрастает риск холецистита в сравнении с женщинами, никогда не принимавшими ЗГТ [17, 40]. Однако эти данные дискутируются, и предполагается, что переход на трансдермальные формы позволит нивелировать этот риск. В WHI повышения риска зарегистрировано не было [76].

И в HERS, и в WHI было отмечено снижение риска развития сахарного диабета 2 типа на фоне ЗГТ. При этом женщинам с уже развившимся диабетом рекомендуется приём трансдермальных форм [8].

Данные о влиянии ЗГТ на риск деменции и когнитивных нарушений противоречивы. По данным обсервационных исследований, отмечено снижение риска болезни Альцгеймера у женщин, принимающих ЗГТ, что особенно выражено у пациенток, начавших гормонотерапию в перименопаузе. По данным рандомизированных клинических исследований, начало приёма ЗГТ в поздней постменопаузе (старше 65 лет) не оказывает положительного влияния на когнитивные функции. Однако данных РКИ недостаточно: в WHIMS женщины были старше 65 лет, а длительность ЗГТ не превысила 4 года, поэтому тенденция к росту частоты деменции может быть отражением прогрессирования атеросклероза у женщин старшего возраста. Большинство исследователей сходятся во мнении, что для профилактики деменции и болезни Альцгеймера необходимо начинать приём ЗГТ в ранней менопаузе и продолжить его до 10 лет, так как положительное влияние эстрогенов на когнитивные функции зависит от возраста начала их применения [17, 70, 72, 76].

Результаты последних РКИ привели к пересмотру многими медицинскими ассоциациями подходов к ЗГТ. Главным выводом явился отказ от применения ЗГТ с целью профилактики хронических заболеваний, в том числе остеопороза, у женщин старше 60 лет в связи с отсутствием снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний, повышением риска инсульта, венозных тромбоэмболий. Большинство медицинских ассоциаций отреагировали изданием рекомендаций, ограничивающих длительность применения (не более 5 лет), а показания — использовать только для купирования климактерических симптомов и урогенитальной атрофии [15, 19, 38, 43, 53, 58, 65, 67]. В связи с этим после 2002 г. работ по анализу экономической эффективности ЗГТ не проводилось [20].

В обновлённых рекомендациях Международного Общества по Менопаузе (IMS) подчёркивается, что у женщин в постменопаузе в возрастной группе до 59 лет ЗГТ может назначаться с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия климактерических симптомов, при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений [58]. При решении вопроса о назначении ЗГТ проводится индивидуальная оценка соотношения риск/польза применения ЗГТ. При этом подчёркивается достоверная эффективность и значимость эстрогенов в профилактике остеопороза. Также указывается на необходимость снижения применяемых доз эстрогенов с учётом возраста. При этом предстоит уточнить влияние низких доз эстрогенов на частоту переломов [1, 2, 42, 51, 53, 55]. План обследования пациенток перед назначением ЗГТ и противопоказания к терапии сохраняются прежними.

Таким образом, проведённый систематический обзор литературы подтверждает данные о позитивном влиянии ЗГТ на МПК и качество органического матрикса кости у женщин в постменопаузе. ЗГТ помогает восстановить костный обмен до уровня пременопаузального, а также предотвратить потерю костной плотности во всех областях скелета независимо от возраста и длительности терапии [45]. Применение ЗГТ не только предотвращает потери костной массы, но и увеличивает МПК у 95% женщин в постменопаузе [62]. При этом положительное влияние эстрогенов на костную плотность сохраняется ещё многие годы после менопаузы, что выражается в увеличении костной плотности в среднем на 5–10% через 1–3 года гормонотерапии [43]. ЗГТ высоко эффективна в профилактике постменопаузального остеопороза, для коррекции остеопении. Длительный приём ЗГТ способствует снижению риска переломов у здоровых женщин в постменопаузе. ЗГТ может применяться для профилактики остеопороза, но при обязательном учёте баланса риск/польза индивидуально для каждой женщины перед началом терапии. С целью лечения остеопороза также рекомендуется использование сочетания эстрогенсодержащих препаратов с лекарственными средствами других групп. Рекомендуется оценивать соотношение «польза-риск» применения ЗГТ в каждом конкретном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗГТ достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани, предотвращает потери костной массы как у здоровых женщин, сохраняя МПК, так и при остеопении, повышая плотность костной ткани. Эффект ЗГТ коррелирует с длительностью терапии и дозами эстрогенов. Доказан положительный эффект на МПК низкодозированных препаратов (А)
Эффективность ЗГТ повышается при присоединении препаратов кальция (от 800 до 1200 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ), а также физической нагрузки (В)
ЗГТ эффективна для профилактики остеопоротических переломов. Длительное применение ЗГТ снижает риск переломов различной локализации (А)
Форма применения эстрогенов и тип прогестагена принципиального значения для костного обмена не имеют (С)
ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна в лечении остеопороза (В)
У здоровых женщин в возрасте до 59 лет монотерапия эстрогенами обладает защитным действием на сосуды, комбинированная ЗГТ достоверно не повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. ЗГТ не обладает защитным действием на сердечно-сосудистую систему у женщин, уже имеющих заболевания этой сферы (А)
Трансдермальные эстрогены, низкодозированные пероральные эстрогены, микродозированный прогестерон и производные прегнанов не повышают риск венозных тромболий (В)
Длительный приём ЗГТ, начатой в пери- и ранней постменопаузе, не влияет на смертность от ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, рака молочной железы и других злокачественных новообразований (А)
Риск рака молочной железы на фоне комбинированной ЗГТ достоверно не повышается в течение 5 лет приёма (В)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Назначение ЗГТ женщинам в возрасте 60 лет и старше (длительность постменопаузы более 10 лет) нецелесообразно (А)

Женщинам в постменопаузе до 60 лет ЗГТ может назначаться с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия климактерических симптомов, при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений (D)
Вопрос о назначении и длительности ЗГТ решается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учётом противопоказаний и возможного риска осложнений (D)

Список литературы

1. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. — 2003. — Vol. 9, № 6. — P. 544–564.
2. American Medical Association (AMA) guidelines postmenopausal osteoporosis. — 2003. — www.Ama-assn.org/cmeselec/part3/index.html.
3. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — Vol. 14. — P. 1704–1712.
4. Arabi A., Garnero P., Porcher R. et al. Changes in body composition during post-menopausal hormone therapy: a 2 year prospective study // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18. — P. 1747–1752.
5. AOPenbrecht S., Caubel P., Garnero P. et al. The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in post-menopausal women // Maturitas. — 2004. — Vol. 48. — P. 197–207.
6. Barlow D.H. Menopause and HRT — the state of the art in Europe // Maturitas. — 2005. — Vol. 51(1). — P. 40–47.
7. Boonen S., Body J.J., Boutsen Y. et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // Osteoporos Int. — 2005. — Vol. 16. — P. 239–254.
8. Burger H.G. Hormone therapy in the WHI era // Aust N. Z. J. Obstet Gynaecol. — 2006. — Vol. 46(2). — P. 84–91.
9. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study // Circulation. — 2007. — Vol. 115(7). — P. 840–845.
10. Canonico M., Straczek C., Oger E. et al. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: an overview of main findings // Maturitas. — 2006. — Vol. 54. — P. 372–379.
11. Cauley J.A., Robbins J., Chen Z. et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. WHI randomized trial // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 1729–1738.
12. Cheung A.M.., Feid D.S., Kapral M. et al. Prevention of osteoporosis and osteoporosis fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // CMAJ. — 2004. — Vol. 170. — P. 1503–1513.
13. Chiaffarino F., Pelucchi C., Parazzini F. et al. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — P. 337–341.
14. Cranney A., Wells G.A. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis // Clinics Geriatric Med. — 2003. — Vol. 19, № 2.
15. Cushman M., Kuller L.H., Prentice R. et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis // JAMA. — 2004. — Vol. 292(13). — P. 1573–1580.
16. Davas I., Altintas A., Yoldemir T. et al. Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women // Fertil. Steril. — 2003. — Vol. 80. — P. 536–540.
17. Davis S.R., Dinatale I., Rivera-Woll L., Davison S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches // J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 185(2). — P. 207–222.
18. Delmas P.D., Marianowski L., Perez A.C. et al. Prevention of postmenopausal bone loss by pulsed estrogen therapy: comparison with transdermal route // Maturitas. — 2004. — Vol. 48. — P. 85–96.
19. Farquhar C.M., Marjoribanks J., Lethaby A. et al. Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women // Cochrane Database Syst Rev. — 2005. — Vol. 20(3). — CD004143.
20. Fleurence R.L., Iglesias C.P., Torgerson D.J. Economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature // Osteoporos Int. — 2006. — Vol. 17(1). — P. 29–40.
21. Fournier A., BeOPino F., Riboli E., Avenel V., Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort // Int. J. Cancer. — 2005. — Vol. 114(3). — P. 448–454.
22. Fournier A., BeOPino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer res Treat. — 2008. — Vol. 107 (1). — P. 103–111.

23. Gallagher C.J., Rapuri P.B., Haynatzki G., Detter J.R. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers // J. of Clinical Endocrinol. Metabolism. — 2002. — Vol. 87, № 11. — P. 4914–4923.

24. Gambacciani M. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone // Climacteric. — 2002. — Vol. 5. — P. 135–139.

25. Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al. A longitudinal evaluatuin of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women // Gynecol. Endocrinol. — 2004. — Vol. 18. — P. 9–16.

26. Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al. Postmenopausal femur bone loss: effects of a low dose hormone replacement therapy // Maturitas. — 2003. — Vol. 45. — P. 175–183.

27. Grady D., Gebretsadik T., Kerlikowske K. et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis // Obstet Gynecol. — 1995. — Vol. 85. — P. 304–313.

28. Grady D., HeOPington V., Bittner R. et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) // JAMA. — 2002. — Vol. 288(1). — P. 49–57.

29. Grimes D.A. Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy // Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 100. — P. 1344–1353.

30. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation // J Womens Health (Larchmt). — 2006. — Vol. 15(1). — P. 35–44.

31. Grodstein F., Colditz G.A., Stampfer M.J. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study // Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 83. — P. 5–11.

32. Grodstein F., Newcomb P.A., Stampfer M.J. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis // Amer. J. Med. — 1999. — Vol. 106. — P. 574–582.

33. Gutteridge D.H., HolzheOP M.L., Retallack R.W. et al. A randomized trial comparing hormone replacement therapy (HRT) and HRT plus calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: benefit of the combination on total body and hip density // Calcif. Tissure Int. — 2003. — Vol. 73. — P. 33–43.

34. Haines C.J., Yim S.F., Chung T.K. et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral estradiol on bone mineral density in postmenopausal Chinese women // Maturitas. — 2003. — Vol. 45. — P. 169–173.

35. Hays J., Ockene J.K., Brunner R.L. et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1-16.

36. Heikkinen J., Vaheri R., Timonen U. A 10-year follow-up of postmenopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: Update of safety and quality-of-life findings// J. Br. Menopause Soc. — 2006. — Vol. 12(3). — P. 115–125.

37. Heikkinen J., Vaheri R., Haapalahti J., Timonen U. A 10-year follow-up of the effect of continuous combined hormone replacement therapy and its discontinuation on bone in postmenopausal women // Menopause International. — 2008. — epub ahead of print.

38. Hodis H.N., Mack W.J. The beneficial effect of hormone therapy on mortality and CHD in younger versus older postmenopausal women // E-pub ahead of print.

39. Huang A.J., Ettinger B., Vittinghoff E. et al. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women // J. Bone Miner. Res. — 2007. — Vol. 22(11). — P. 1791–1797.

40. Hulley S., Furberg C., BaOPett-Connor E. et al. HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) // JAMA. — 2002. — Vol. 288(1). — P. 58–66.

41. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women // JAMA. — 1998. — Vol. 280. — P. 605–613.

42. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 5th edition. — July 2006. — www.icsi.org.

43. ICSI Health Care Guideline: Menopause and Hormone Therapy: Collaborative decision-Making and Management. — 8th edition. — October 2006. — www.icsi.org.

44. Judge J.O., Kleppinger A., Kenny A. et al. Home-based resistance training improves femoral bone mineral density in women on hormone therapy // Osteoporos Int. — 2005. — Vol. 16(9). — P. 1096–1108.

45. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2008. — Vol. 19. — P. 399–428.

46. Lacey J.V. Jr., Mink P.J., Lubin J.H. et al. Menopausal hormpne replacement therapy and risk of ovarian cancer // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 334–341.

47. Lindsay R., Gallagher J.C., Kleerekoper M., Pickar J.H. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2005. — Vol. 16(4). — P. 372–379.

48. Manson J.E., Allison M.A., Rossouw J.E. et al; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356(25). — P. 2591–2602.

49. Milliken L.A., Going S.B., Houtkooper L.B. et al. Effects of exercise training on bone remodeling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy // Calcif. Tissie. Int. — 2003. — Vol. 72. — P. 478–484.

50. Mosekilde L., Vestergaard P., Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women // BMJ Clin Evid. — 2008. — Vol. 1. — P. 1109–1134. — epub ahead of print.

51. National osteoporosis foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. — http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf (дата последнего посещения 03.06.2008).

52. Nielsen T.F., Ravn P., Bagger Y.Z. et al. Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study // Osteoporosis Int. — 2004. — Vol. 15. — P. 168–174.

53. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society // Menopause. — 2006. — Vol. 13(3). — P. 340–367. — quiz 368–9.

54. Notelovitz M., John V.A., Good W.R. Effectiveness of alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in healthy, postmenopausal women // Menopause. — 2002. — Vol. 9. — P. 343–353.

55. Osteoporosis. Guide to prevention, diagnosis and treatment. 2003 recommendations of the National Osteoporosis Foundation (NOF) // http://is.partners.org /handbook/guarkfiles/osteo_print.asp.

56. Osteoporosis: prevention and treatment. Guidelines for clinical care. University of Michigan Health System 2005 //http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/osteoporosis05.pdf.

57. Paschalis E.P., Boskey A.L., Kassem M., Eriksen E.F. Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early postmenopausal women // J. Bone Miner. Res. — 2003. — Vol. 18. — P. 955–959.

58. Pines A., Sturdee D.W., Birkh user M.H. et al. On behalf of the International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions // Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues — March 29–30, 2008. — http://www.imsociety.org/pdf_files/comments_and_press_statements/ims_press_statement_13_05_08.pdf?SESSID=gotgsnqudp32uj5u4sbvtehgl4.

59. Popp A.W., Bodmer C., Senn C. et al. Prevention of postmenopausal bone loss with long-cycle hormone replacement therapy // Maturitas. — 2006. — Vol. 53(2). — P. 191–200.

60. Randell K.M., Honkanen R.J., Kroger H., Saarikoski S. Does hormone-replacement therapy prevent fractures in early postmenopausal women // J. Bone Mineral Research. — 2002. — Vol. 17. — P. 528–533.

61. Rapuri P.B., Gallagher J.C., Knezetic J.A., Haynatzka V. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with changes in bone remodeling markers and treatment response to estrogen // Maturitas. — 2006. — Vol. 53(4). — P. 371–379.

62. Rejnmark L., Vestergaard P., Toffeng C.L. et al. Response rates to oestrogen treatment in perimenopausal women: 5-year data from The Danish Osreoporosis Prevention Study (DOPS) // Maturitas. — 2004. — Vol. 48. — P. 307–320.

63. Riman T., Dickman P.W., Nilsson S. et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women // J. Natl. Cancer. Inst. — 2002. — Vol. 94. — P. 497–504.

64. Rosen C.J, Brown S.A. A rational approach to evidence gaps in the management of osteoporosis // Amer. J. Med. — 2005. — Vol. 118(11). — P. 1183–1189.

65. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause.

66. Rubinacci A., Peruzzi E., Modena A.B. et al. Effect of low-dose treansdermal E2/NETA on the reduction of postmenopausal bone loss in women // Menopause. — 2003. — Vol. 10. — P. 241–249.

67. Scottish Intercollegiate guidelined Network. Management of osteoporosis. A national guideline. — June 2003. — www.Sign.ac.uk.

68. Sit A.S., Modugno F., Weissfeld J.L. et al. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma // Gynecol. Oncol. — 2002. — Vol. 86. — P. 118–123.

69. Sornay-Rendu E., Garnero P., Munoz F. et al. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on mass and bone turnover: the OFFLY study // Bone. — 2003. — Vol. 33. — P. 159–166.

70. Speroff L. Clinical appraisal of the Women's Health Initiative // J Obstet Gynaecol Res. — 2005. — Vol. 31(2). — P. 80–93.
71. Ste-Marie L.G., Schwartz S.L., Hossain A., Desaiah D., Gaich G.A. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy // J. Bone Miner Res. — 2006. — Vol. 21(2). — P. 283–291.
72. Stevenson J.C. Justification for the use of HRT in the long-term prevention of osteoporosis // Maturitas. — 2005. — Vol. 51(2). — P. 113–126.
73. Tavani A., Ricci E., La Vecchia C. et al. Influence of menstrual and reproductive factors on ovarian cancer risk in women with and without family history of breast or ovarian cancer // Int. J. Epidemiol. — 2000. — Vol. 29. — P. 799–802.
74. Thomsen A.B., Silvestri S., Haarbo J. et al. Associated response in bone and lipids during hormone replacement therapy // Maturitas. — 2004. — Vol. 47. — P. 39–45.
75. Torgenson D.L., Bell-Suer S.E. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2891–2897.
76. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force // Ann Intern Med. — 2005. — Vol. 142(10). — P. 855–860.
77. Uusi-Rasi K., Beck T.J., Sievanen H. et al. Associations of hormone replacement therapy with bone structure and physical performance among postmenopausal women // Bone. — 2003. — Vol. 32. — P. 704–710.
78. Valimaki M.J., Laitinen K.A., Tahtela R.K. et al. The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: a prospective, controlled study // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 189. — P. 1213–1220.
79. Van de Weijer P.H., Mattsson L.A., Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy // Maturitas. — 2007. — Vol. 56(3). — P. 231–248.
80. Warming L., Ravn P., Christiansen C. Levonorgestrel and 17beta-estradiol given transdermally for the prevention of postmenopausal osteoporosis // Maturitas. — 2005. — Vol. 50(2). — P. 78–85.
81. Wathen C.N., Feig D.S., Feighther J.W. et al. Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // CMAJ. — 2004. — Vol. 170. — P. 1503–1513.

82. Wells G., Tugwell P., Shea B. et al. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women // Endocrine Rew. — 2002. — Vol. 23. — P. 529–539.
83. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // J. Am. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 288. — P. 321–323.

2.2.4. Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР) — химические соединения негормональной природы, которые прочно связываются с рецепторами эстрогенов, подобно эстрадиолу. В одних тканях они проявляют себя как агонисты эстрогенов (в костной ткани), а в других — как антагонисты женских половых гормонов (эпителий молочных желёз). Структура любого лиганда — важный фактор, определяющий конформационные изменения, которые происходят в эстрогенном рецепторе при связывании с ним лиганда. Каждый лиганд образует разные конечные конфигурации в эстрогенном рецепторе. Эти формы определяют взаимодействия с белковыми кофакторами и участками ДНК, отвечающими за связь с рецепторами, которые в итоге превращаются в тканеспецифичные агонисты или антагонисты эстрогенных эффектов [18].

К настоящему времени из значительного количества соединений, определяемых как СМЭР, пока только ралоксифен одобрен для профилактики и лечения остеопороза. Его назначают по 1 таблетке в день (60 мг) независимо от приёма пищи и времени дня в сочетании с добавками кальция и витамина D. Ралоксифен обладает эстроген-подобным действием на костную ткань и метаболизм липидов, но антиэстрогенным действием — на эндометрий и эпителий молочных желёз.

Влияние ралоксифена на кости

Среди многих рандомизированных клинических исследеваний (РКИ), посвящённых СМЭР, наибольшего внимания заслуживает по доказательной базе и количеству включённых пациентов (более 7500) исследование MORE [11] (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Была изучена способность ралоксифена предотвращать переломы костей у женщин

в постменопаузе с установленным остеопорозом (Т-критерий ниже 2,5 в поясничных позвонках или шейке бедра). В последующем женщины (4011) из исследования MORE продолжили лечение дополнительно в течение 4 лет в исследовании CORE [31] (Continuing Outcomes Relevant to Evista), предназначенного для оценки влияния длительного применения ралоксифена на частоту инвазивного рака груди, а также на риск возникновения новых периферических переломов. В исследовании MORE было показано, что ралоксифен достоверно уменьшал частоту случаев новых переломов тел позвонков как у лиц с предшествующими переломами (на 30%), так и без таковых (на 50%). Более того, ралоксифен достоверно снижал возникновение двух и более новых переломов в обеих группах. Однако риск возникновения периферических переломов он достоверно не уменьшал. При анализе влияния ралоксифена в сравнении с плацебо на тяжесть возникших переломов тел позвонков выявлено, что он снижает в большей степени риск возникновения умеренных и тяжёлых переломов позвонков (на 61%) у женщин без предшествующих переломов и на 37% у женщин, имевших ранее переломы тел позвонков (3 года наблюдения) [30]. Четырёхлетний кумулятивный относительный риск одного и более новых переломов тел позвонков был 0,64 при дозе ралоксифена 60 мг и 0,57 на 120 мг. На 4-м году лечения ралоксифен в дозе 60 мг снизил риск новых переломов позвонков на 39%, что достоверно не различалось с результатами первых трёх лет лечения. Риск периферических переломов снижался недостоверно (ОР=0,93) [10]. Проанализировано влияние ралоксифена (в рамках MORE исследования) на риск возникновения клинически значимых переломов тел позвонков. За год в группе ралоксифена отмечено уменьшение при сравнении с плацебо новых клинических переломов тел позвонков на 68% (P<0,01) во всей популяции больных и на 66% (P<0,01) у женщин с предшествующими переломами, у которых риск новых переломов выше. Не было различий в уменьшении риска клинических переломов на 1, 2 и 3-м году лечения. Таким образом, ралоксифен оказывает влияние на снижение раннего риска клинических переломов тел позвонков, что сопоставимо с другими антирезорбтивными препаратами [24]. Изучено влияние ралоксифена на риск переломов тел позвонков у женщин с остеопенией в сравнении с женщинами с остеопорозом, который определяли по МПК по Т-критерию в бедренной кости (n=3204), включённых в MORE исследование без предшествующих переломов тел позвонков. ОР переломов позвонков в сравнении с плацебо у женщин с остеопенией составил 0,53, а при остеопорозе — 0,31. Риск клинических переломов тел позвонков у женщин с остеопенией под влиянием ралоксифена по отношению к плацебо снизился на 75% [23].

В исследовании CORE также не произошло снижения риска периферических переломов после 8-летнего приёма ралоксифена.

При оценке риска переломов ралоксифена в 5-летнем исследовании RUHT [12] (The Raloxifene Use for Heart Trial), включавшем 10 101 женщину в постменопаузе с ИБС или с высоким сердечно-сосудистым риском, было доказано, что ралоксифен снижает риск возникновения клинически значимых переломов тел позвонков (но не периферических переломов) независимо от наличия или отсутствия факторов риска переломов.

В сравнении с плацебо ралоксифен достоверно повышал МПК в поясничных позвонках и в шейке бедра [14, 9, 21, 26, 31]. В исследовании на японской популяции женщин отмечено раннее (через 24 нед) и достоверное повышение МПК в поясничных позвонках на 3,3%, сохранявшееся через 52 нед [26]. При анализе взаимоотношений между изменениями МПК в результате применения ралоксифена или плацебо и риском новых переломов позвонков было выявлено, что при любом проценте изменений МПК за первый и третий годы лечения ралоксифеном риск переломов позвонков снижался на 38 и 41% соответственно. При использовании логистической регрессионной модели было показано, что изменения МПК на терапии ралоксифеном обусловливают только 4% снижения риска переломов, причины других 96% снижения риска переломов остаются неясными [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что динамика МПК на терапии ралоксифеном — слабый предиктор снижения риска переломов.

В ряде исследований было подтверждено, что основной механизм действия ралоксифена — преимущественное подавление костной резорбции [9, 14, 16, 21, 26]. В двух исследованиях, где проводилась биопсия костной ткани с гистоморфометрическим исследованием образцов в динамике лечения, также было показано снижение параметров костного обмена, повышение степени минерализации кости и отсутствие фиброза костного мозга и (или) появления дефектных костных клеток [4, 36].

В единственном метаанализе РКИ по оценке действия ралоксифена на костную ткань у женщин в постменопаузе [16], включившем 7 РКИ (3 по профилактике остеопороза — 1892 пациентки — и 4 по лечению установленного остеопороза — 8637 пациенток) из 212 просмотренных работ, подтверждена способность ралоксифена снижать частоту новых переломов тел позвонков: ОР=0,60 (95% ДИ 0,5; 0,7, P<0,01), но не подтверждено влияние ралоксифена на периферические переломы: ОР=0,92 (95% ДИ 0,79; 1,07, P=0,27). По данным метаанализа, ралоксифен достоверно повышает МПК по сравнению с плацебо на 1,33% для программы «Всё тело», на 2,51% для поясничных позвонков, на 2,05% для общего

показателя по лучевой кости, на 2,11% для общего показателя бедренной кости (во всех случаях P<0,01). Отмечен более выраженный эффект ралоксифена на МПК при увеличении длительности лечения, но не дозы препарата [16].

Таким образом, установлена существенная эффективность ралоксифена по снижению риска переломов тел позвонков, умеренному повышению МПК во всех отделах скелета и его антирезорбтивный эффект на костную ткань.

Внескелетные эффекты ралоксифена

Ряд исследований показал, что в сравнении с плацебо при приёме ралоксифена достоверно снижается уровень общего холестерина (ОХ) и холестерина липидов низкой плотности (ХЛНП) [9, 21, 26, 32, 35]. Он не влияет на содержание в крови триглицеридов и холестерина липидов высокой плотности (ХЛВП). Четырёхлетние наблюдения за липидами в исследовании MORE показали тот же эффект [2]. При оценке действия ралоксифена на риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) было обнаружено, что на популяции в целом он не влияет на их частоту. Однако выявлено, что у женщин с высоким риском ССЗ и лиц, перенёсших или имеющих ССЗ, ралоксифен достоверно снижает риск новых случаев заболеваний в отличие от применения эстрогенов [2, 19]. В рамках исследования MORE было изучено влияния ралоксифена в сравнении с плацебо на углеводный обмен и параметры кардиоваскулярного риска как у пациенток с сахарным диабетом II типа (202 чел.), так и у женщин без диабета (1800 чел.). Ралоксифен не влиял на уровень гликированного гемоглобина, достоверно снижал ХЛНП, ОХ и фибриноген как у женщин с сахарным диабетом, так и без него [3]. Для использования ралоксифена как профилактического средства в отношении ССЗ необходимо получение окончательных результатов продолжающихся в настоящее время семилетних и более длительных наблюдений, где первичная конечная точка исследования — случаи развития ССЗ и их факторы риска.

Ралоксифен достоверно снижает частоту эстроген-зависимого инвазивного рака молочных желёз после четырёхлетнего (на 84%) и восьмилетнего (на 66%) применения у женщин в постменопаузе с установленным остеопорозом, которые в популяции в целом имеют низкий риск развития рака молочных желёз [5, 6, 31]. Дополнительные наблюдения подтверждают этот протективный эффект и показывают, что необходимо пролечить ралоксифеном 93 женщины в течение 4 лет, чтобы предотвратить один случай инвазивного рака молочных желёз [5]. При оценке

влияния ралоксифена в сравнении с ЗГТ на плотность молочных желёз с помощью маммографии на фоне 12-месячного лечения у женщин старше 60 лет с остеопенией выявлено, что в группе ралоксифена увеличение плотности молочных желёз наблюдалось в 0,9% случаев против 27,4% на фоне ЗГТ. У 77% женщин, получающих ЗГТ, отмечено напряжение в молочных железах, на фоне ралоксифена эти явления наблюдались у 22% женщин [20]. Проведён анализ результатов исследования MORE с точки зрения проверки гипотезы, что ралоксифен снижает частоту рака молочной железы в большей степени у женщин с более высоким уровнем эстрадиола, чем с низким уровнем [7]. Частота рака у женщин с уровнем эстрадиола более 10 пмоль/л в группе плацебо была в 6,8 раз выше (3% за 4 года), чем у женщин с низким, неопределяемым уровнем эстрадиола (0,6% за 4 года) p=0,005. В группе ралоксифена у женщин с высоким уровнем эстрадиола частота рака молочной железы была на 76% ниже, чем в такой же подгруппе принимающих плацебо. Чтобы предупредить один случай рака в этой подгруппе, необходимо было пролечить 45 женщин. В противоположность этим данным, у женщин с неопределяемым уровнем эстрадиола риск рака молочной железы был одинаков независимо от терапии ралоксифеном [7]. Тем не менее, для того, чтобы рекомендовать ралоксифен для профилактики рака молочных желёз, необходимы проспективные исследования среди женщин с высоким риском этого заболевания.

Побочные эффекты

В целом ралоксифен хорошо переносится и имеет хороший профиль безопасности. Пациентки, принимающие ралоксифен, чаще, чем в группе плацебо, жаловались на приливы жара к лицу и судороги в ногах [6, 11, 14, 16, 31]. Как правило, эти симптомы мягкие или умеренные и не требуют прекращения лечения. Не выявлено связи между судорогами в ногах и риском развития тромбоэмболий. В противоположность эстрогенам и тамоксифену ралоксифен не обусловливает чаще, чем плацебо, появление маточных кровотечений, гиперплазии или рака эндометрия [6, 9, 11, 26, 27, 35, 31]. Наиболее длительное наблюдение — 8 лет применения ралоксифена или плацебо — также не выявило различий в частоте вагинальных кровотечений и толщине эндометрия между группами. Ни в одной из групп не выявлено эндометриальной гиперплазии или рака эндометрия [21, 31].

При изучении влияния ралоксифена на частоту возникновения или усиления симптомов недержания мочи выявлено, что он не влияет на изучаемые показатели у женщин в постменопаузе с остеопорозом (уровень

доказательности А) [34]. Не обнаружено какого-либо влияния терапии ралоксифеном на сексуальную функцию у женщин в постменопаузе [25]. Эти данные свидетельствуют, что его антиэстрогенные эффекты в отношении матки и молочных желёз не снижают качества жизни [33], не усугубляют урогенитальные расстройства в постменопаузе.

Наиболее серьёзный побочный эффект, связанный с приёмом ралоксифена, — венозные тромбоэмболии. При сравнении приёма 60 мг ралоксифена и плацебо сообщается, что частота тромбоэмболических осложнений составляет соответственно 3,32 и 1,44 на 1000 человеко-лет, хотя абсолютный риск низкий [5]. Относительный риск развития тромбоэмболий при терапии ралоксифеном примерно такой же, как при применении эстрогенов [17, 37] и тамоксифена [15]. Проведённый метаанализ РКИ по применению ралоксифена [16] показал, что ОР возникновения всех нежелательных явлений, повлёкших за собой прекращение лечения в сравнении с плацебо, составил 1,15 (p=0,05); ОР по приливам 1,46 (P>0,01); для судорог в ногах ОР=1,64 (p=0,15). Достоверное повышение частоты тромбозов зарегистрировано только по результатам исследования MORE ввиду большого количества пациенток, включённых в это исследование.

Таким образом, ралоксифен противопоказан пациенткам, у которых в анамнезе имеются указания на венозные тромбозы или тромбоэмболии. Рекомендуется прекращать приём препарата за 3 дня до предполагаемой длительной иммобилизации (длительный перелёт, госпитализация с оперативным вмешательством и пр.). Не рекомендуется применение ралоксифена у женщин с частыми приливами.

Длительность терапии

К настоящему времени эффективность и безопасность ралоксифена определена для 8-летнего лечения.

Возможность комбинации ралоксифена с другими антиостеопоротическими препаратами

Данные по этому вопросу весьма скудные. Проведено исследование влияния ралоксифена — 60 мг, алендроната — 10 мг и их совместного применения на МПК и маркёры костного метаболизма в течение 12 мес лечения у 331 женщины в постменопаузе до 75 лет с остеопорозом (Т-критерий по шейке бедра менее 2) [22]. Хотя результаты терапии алендронатом по МПК и маркёрам по величине в 2 раза превышают таковые у ралоксифена, неясно, как они коррелируют со снижением риска переломов. Комбинация этих препаратов оказывала ещё более значительный эффект на исследуемые показатели, но неизвестно, влияет ли это на снижение риска переломов, не оцениваемые в этом исследовании.

У 596 женщин с остеопенией и остеопорозом изучена эффективность комбинированной терапии 60 мг ралоксифена и низкими дозами –20 мг монофлюорофосфата (МФФ) — в сравнении с одним МФФ в течение 18 мес [28]. Проведённое исследование показало, что сочетание ралоксифена с МФФ оказывает достоверно больший положительный эффект на МПК, на баланс костного формирования и резорбции, может уменьшать риск развития множественных остеопоротических переломов в сравнении с одним МФФ.

Опубликованы результаты исследования по применению терипаратида у женщин в постменопаузе, уже получавших лечение алендронатом или ралоксифеном в течение 18–36 мес. Всего в исследование было включено 59 женщин в возрасте 60–87 лет с диагностированным остеопорозом. Через 3 и 6 мес лечения в группе получавших алендронат увеличение МПК составило 2,1 и 5,2%, тогда как в группе ралоксифена показатели МПК были близки к базальным. Через 18 мес лечения терипаратидом МПК позвоночника в группе, ранее получавшей ралоксифен, возросла на 10,2%, а алендронат — на 4,1% (p<0,001) [13]. Увеличение маркёров костного метаболизма на фоне приёма терипаратида было быстрее и выше у больных, которые раньше получали ралоксифен, по сравнению с группой алендроната [13]. Возможно, меньшее увеличение МПК связано со значительным уменьшением костного метаболизма на фоне приёма алендроната, что препятствовало анаболическому действию терипаратида.

Проводилось исследование влияния ралоксифена на потерю МПК после применения терипаратида у женщин в постменопаузе в течение года. В течение года проводилось лечение ралоксифеном (n=157) или плацебо (n=172), и ещё год все пациентки получали ралоксифен в дозе 60 мг. Было показано, что последовательное назначение ралоксифена после лечения терипаратидом или через год после его отмены предотвращает быструю потерю МПК в поясничных позвонках и приводит к увеличению МПК в шейке бедренной кости [1].

Комбинированное лечение терипаратидом и ралоксифеном в течение 6 мес у 137 женщин в постменопаузе оказалось более эффективным в отношении прибавки МПК в целом в бедре (+2,3%) по сравнению с монотерапией (p=0,04) [8].

Таким образом, сочетание ралоксифена как с антирезорбтивными препаратами, так и со стимуляторами остеогенеза может давать аддитивный эффект, но этот вопрос требует дальнейшего изучения. Ограничением к широкому применению комбинированной терапии может быть высокая стоимость такого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ралоксифен эффективен для предотвращения переломов тел позвонков у женщин с постменопаузальным остеопорозом (А)
Ралоксифен повышает МПК в позвонках и проксимальных отделах бедренной кости (А)
К настоящему времени не доказана эффективность ралоксифена в профилактике периферических переломов (А)
Ралоксифен снижает частоту возникновения эстроген-зависимого инвазивного рака молочной железы у женщин с постменопаузальным остеопорозом (А)
Ралоксифен не увеличивает риск возникновения гиперплазии или рака эндометрия (А)
Ралоксифен увеличивает риск венозных тромбоэмболий (А)
Ралоксифен не снижает уровень приливов жара в менопаузе, а даже может их увеличивать (А)
Эффективность и безопасность ралоксифена определена для 8-летнего лечения (В)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Ралоксифен — препарат второй линии для лечения постменопаузального остеопороза (А)
Ралоксифен — препарат первой линии для профилактики постменопаузального остеопороза (А)

Список литературы

1. Adami S., SanMartin J., Mu oz-Toopes M. et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide[hPTH(1–34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis // Osteoporos Int. — 2008. — № 19. — P. 87–94.

2. Baopett-Connor E., Grady D., Sashegyi A. et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial // JAMA. — 2002 Feb 20. — № 287(7). — P. 847–857.

3. Baopett-Connor E., Ensrud K.E., Harper K. et al. Post hoc analysis of data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial on the effects of three years of raloxifene treatment on glycemic control and cardiovascular disease risk factors in women with and without type 2 diabetes // Clin. Ther. — 2003 Mar. — № 25(3). — P. 919–930.

4. Boivin G., Lips P., Ott K. et al. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women // J. clin. Endocr. — 2003. — № 88(9). — P. 4199–4205.

5. Cauley J., Norton L., Lippman M. et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial // Breast Cancer Res Treat. — 2001. — № 65. — P. 125–134.

6. Cummings S.R., Eckert S., Krueger K.A. et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial // JAMA. — 1999. — № 281. — P. 2189–2197.

7. Cummings S.R., Duong T., Kenyon E. et al. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial // JAMA. — 2002 Jan. 9. — № 287(2). — P. 216–220.

8. Deal C., Omizo M., Schwartz E.N. et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial // J. Bone Miner. Res. — 2005 Nov. — № 20(11). — P. 1905–1911. — Epub 2005 Jul. 18.

9. Delmas P.D., Bjarnason N.H., Miltak B.H. et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women // New Engl. J. Med. — 1997. — № 337. — P. 1641–1647.

10. Delmas P.D., Ensrud K.E., Adachi J.D. et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial // J. clin. Endocr. — 2002. — № 87 (8). — P. 3609–3617.

11. Davies G.C., Huster W.J., Lu Y. et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene // Obstet Gynecol. — 1999. — № 93. — P. 558–565.

12. Ensrud K.E., Stock J.L., BaOPett-Connor E. et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial // J. Bone Miner. Res. — 2008. — № 23. — P. 112–120.

13. Ettinger B., Martin J.S., Crans G., Pavo I. Differential effects of Teriparatide on BMD after treatment with Raloxifene or Alendronate // J. Bone and Mineral Research. — 2004. — Vol. 19. — P. 745–751.

14. Ettinger B., Black D.M., Miltak B.H. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial // JAMA. — 1999. — № 982. — P. 637–645.

15. Fisher B., Costantino J.P., Wickherham D.L. et al. Tamoxifen for prevention breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study // J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — № 90. — P. 1371–1388.

16. Cranney A., Tugwell P., Zytaruk N. et al. Meta-Analysis of Raloxifene for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group // Endocrine Reviews. — 2002. — № 23 (4). — P. 524–528.

17. Grady D., Wenger N.K., HeOPington D. et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thrombembolic disease: the heart and estrogen/progestin replacement study // Ann Intern Med. — 2000. — № 132. — P. 689–696.

18. Grese T.A., Sluka J.P., Bryant H.U. et al. Molecular determinants of tissue selectivity in estrogen receptor modulators // Proc Natl Acad Sci. — 1997. — № 94. — P. 14105–14110.

19. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen + progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women // JAMA. — 1998. — № 280. — P. 605–613.

20. Jackson V.P., San Martin J.A., Secrest R.J. et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women // Am. J. Obstet Gynecol. — 2003 Feb. — № 188(2). — P. 389–394.

21. Jolly E.E., Bjarnason N.H., Neven P., Plouffe L. Jr. et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years // Menopause. — 2003 Jul-Aug. — № 10(4). — P. 337–344.

22. Johnell O., Scheele W.H., Lu Y. et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis // J Clin Endocrinol Metab. — 2002 Mar. — № 87(3). — P. 985–992.

23. Kanis J.A., Johnell O., Black D.M. et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial // Bone. — 2003 Sep. — Vol. 33(3). — P. 293–300.

24. Maricic M., Adachi J.D., Sarkar S. et al. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fracture at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis // Arch. Intern Med. — 2002. — Vol. 27. — № 162 (10). — P. 1140–1143.

25. Modugno F., Ness Rb., Ewing S., Cauley J.A. Effect of raloxifene on sexual function in older postmenopausal women with osteoporosis // Obstet Gynecol. — 2003 Feb. — № 101(2). — P. 353–361.

26. Morii H., Ohashi Y., Taketani Y. et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial // Osteoporos Int. — 2003 Oct. — № 14(10). — P. 793–800.

27. Neven P., Lunde T., Benedetti-Panici P., Tiitinen A. A multicentre randomised trial to compare uterine safety of raloxifene with a continuous combined hormone replacement therapy containing oestradiol and norethisterone acetate // BJOG. — 2003 Feb. — № 110(2). — P. 157–167.

28. Reginster J.Y., Felsenberg D., Pavo I., Stepan J. et al. Effect of raloxifene combined with monofluorophosphate as compared with monofluorophosphate alone in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, controlled trial.

29. Sarkar S., Mitlak B.H., Wong M. et al.Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy // J. Bone Miner. Res. — 2002. — № 17 (1). — P. 1–10.

30. Siris E., Adachi J.D., Lu Y. et al. Effect of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study // Osteoporos Int. — 2002. — № 13 (11). — P. 907–913.

31. Siris E.S., HaOPis S.T., Eastell R. et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study // J. Bone Miner. Res. — 2005 Sep. — № 20(9). — P. 1514–1524. — Epub 2005 May 16.

32. de Valk-de Roo G.W., Stehower C.D.A., Meijer P. et al. Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 1999. — № 19. — P. 2993–3000.

33. Voss S., Quail D., Dawson A., Backstrom T. A randomised, double-blind trial comparing raloxifene HCl and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on compliance and quality of life // BJOG. — 2002 Aug. — № 109(8). — P. 874–885.

34. Waetjen L.E., Brown J.S., Modelska K. et al. Effect of raloxifene on urinary incontinence: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. — 2004 Feb. — № 103(2). — P. 261–266.

35. Walsh B.W., Kuller L.H., Wild R.A. et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women // JAMA. — 1998. — № 279. — P. 1445–1451.

36. Weinstein R.S., Parfitt A.M., Marcus et al. Effects of raloxifene, hormone replacement therapy, and placebo on bone turnover in postmenopausal women // J. Osteoporosis International. — 2003. — № 14. — P. 814–822.

37. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen + progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial // JAMA. — 2002. — № 288. — P. 321–333.

2.2.5. Паратиреоидный гормон

Исследования по применению паратиреоидного гормона (ПТГ) для лечения остеопороза ведутся с 1980 г. В настоящее время получены данные о положительном влиянии на кость 3 медицинских препаратов на основе паратиреоидного гормона: ПТГ 1-34 (Терипаратид), ПТГ 1-84, аналога ПТГ-подобного пептида (Семипаратид). В России для лечения остеопороза зарегистрирован только Терипаратид (Фортео) — это N-терминальный фрагмент (1–34 аминокислотные последовательности) паратиреоидного гормона человека, обладающий биологической активностью. Терипаратид зарегистрирован и применяется для лечения остеопороза в США с 2002 г., в Европе — с 2003 г. и в России с 2004 г.

В опытах на животных было показано, что интермиттирующие дозы терипаратида стимулируют преимущественно костеобразование за счёт увеличения количества и активности остеобластов [3]. Постоянное, избыточное введение паратиреоидного гормона, напротив, приводит к преобладанию костной резорбции над костеобразованием.

Использование паратиреоидного гормона для лечения постменопаузального остеопороза

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с участием 220 пациентов было показано дозозависимое (50 ЕД, 100 ЕД, 200 ЕД) увеличение МПК различных отделов скелета, за исключением костей запястья, через 48 нед лечения терипаратидом [18]. Наибольшей статистической мощностью обладает исследование Neer и соавт. (2001) — Fracture Prevention Trial (FPT) [36], где доказано влияние терипаратида на снижение частоты переломов тел позвонков и периферических переломов у 1637 женщин, как минимум, с одним переломом в анамнезе. Женщины были рандомизированы

на группы, получавшие плацебо (544 чел.), 20 мкг (541 чел.) и 40 мкг (552 чел.) терипаратида в сутки. Все пациенты принимали препараты кальция (1000 мг/сут) и витамина D (400–1200 ЕД/сут). Продолжительность лечения составила в среднем 18 мес. По результатам исследования было выявлено повышение МПК позвонков на 10–14%, повышение МПК шейки бедра на 3–5% [36]. Положительная динамика МПК (минимум +3%) наблюдалась у 91% женщин, получавших терипаратид 20 мкг и у 94% пациенток, принимавших 40 мкг в день [20]. Риск возникновения переломов позвоночника у пациентов, получавших 20 мкг терипаратида, был снижен на 65%, а в группе, получавшей 40 мкг, на 69% по сравнению с плацебо. Риск периферических переломов был снижен на 53% в группе 20 мкг и на 54% в группе, вводившей 40 мкг терипаратида, по сравнению с плацебо. Лечение терипаратидом позволило уменьшить риск тяжёлых переломов позвонков на 90% [36]. Риск переломов позвонков статистически значимо снижался независимо от предшествующих переломов и степени их тяжести [19, 29]. Наблюдение пациентов после завершения участия в исследовании показало, что эффект снижения риска переломов сохраняется в течение 30 мес после прекращения инъекций терипаратида. Пациентам как группы плацебо, так и терипаратида были рекомендованы другие антиостеопоротические препараты, но снижение риска переломов позвонков и периферических костей по-прежнему было лучше в группе ранее принимавших терипаратид [40]. Анаболическое действие терипаратида отражается в дозозависимом увеличении преимущественно маркёров костеобразования, а также в меньшей степени маркёров костной резорбции [36]. Эффективность препарата в отношении снижения риска переломов не зависит от исходного уровня маркёров костного метаболизма [11]. Вместе с тем был предложен алгоритм оценки эффективности лечения, основанный на приросте маркёра костного образования пропептида проколлагена первого типа (P1NP). В исследовании FPT было показано, что прирост P1NP более 10 мкг/л ассоциировался с большим увеличением МПК поясничных позвонков +8,3–9,5% по сравнению с +5,9–7,9% у пациентов с меньшим приростом PINP. PINP может быть оценён уже через 1–3 мес от начала лечения, его прирост менее 10 мкг/л позволит выделить группу пациентов, которые нуждаются в дополнительных советах по хранению, инъекциям препарата, и, таким образом, улучшить приверженность к лечению [13]. Кроме того, раннее увеличение маркёра костеобразования (в течение месяца лечения) коррелировало с лучшими гистологическими параметрами (толщина и количество трабекул, прирост костной массы и т.д.) через 22 мес лечения [12].

Увеличение МПК соответствует 1/3 от полученного в результате лечения снижения риска переломов [7]. Снижение риска переломов обусловлено как увеличением МПК, так и улучшением качества костной ткани [7]. Для оценки качества кортикальной кости проводилась количественная компьютерная томография (ККТ) дистального отдела недоминантной лучевой кости у 101 женщины из включённых в исследование Neer и соавт. [36]. После 18 мес терапии терипаратидом (35 из них получали иньекции плацебо, 38 — терипаратид 20 мкг и 28 — 40 мкг). У пациенток, получавших терипаратид, были достоверно выше общее минеральное содержимое, площадь кортикальной кости, периостальные и эндокортикальные окружности [48]. У 65 пациенток в постменопаузе, получавших 20 мкг терипаратида в течение 12 мес, соотношение костного объёма к трабекулярному объёму (КО/ТО) в поясничных позвонках увеличилось на 30,6%, видимое количество трабекул увеличилось на 19%, при этом прибавка МПК составила +6,4% двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) и +19,3% ККТ [8], что свидетельствует о больших возможностях методов компьютерной томографии для оценки эффективности лечения терипаратидом и прогноза снижения риска переломов. При анализе геометрии бедренной кости методом морфометрического анализа (DXA) было показано, что терипаратид улучшает аксиальную прочность и прочность на излом, увеличивает толщину кортикального слоя и стабильность в области шейки бедренной кости и внутритрохантерном регионе [46]. Также наблюдалось улучшение биомеханических свойств трабекулярной костной ткани [24, 48]. Гистологическая структура костной ткани пациентов, получавших терипаратид, имела статистически значимое снижение минерализации костного матрикса, кристализации минералов и отношения поперечных сшивок коллагена и, таким образом, по своему молекулярному профилю соответствовала «более молодой» костной ткани по сравнению с плацебо [28, 39]. Лечение терипаратидом в течение 12–24 мес запускало восполняющую костную формацию в зонах покоя, а также усиливало костеобразование во время цикла костного ремоделирования [28].

Клинически у женщин в постменопаузе, получавших терипаратид 20 мкг, наблюдалось снижение случаев болей в спине на 31%, а сильных и средневыраженных болей в спине на 57% [21]. Кроме того, метаанализ 4 исследований показал статистически значимое снижение случаев боли в спине у пациентов, получавших инъекции терипаратида, по сравнению с плацебо и антирезорбтивной терапией [37]. У пациентов в группах терипаратида отмечалось снижение относительного риска любого болевого синдрома в спине (ОР 0,73, 95% ДИ 0,61; 0,87), средних или выраженных болей в спине (ОР 0,72, 95% ДИ 0,58; 0,89) и тяжёлой боли в спине (ОР 0,39, 95% ДИ 0,58; 0,89) в период лечения, а также в течение 30 мес последующего наблюдения [37].

В России эффективность терипаратида оценивалась в неконтролируемом исследовании у 50 женщин в постменопаузе с остеопорозом [3]. За 12 мес лечения инъекции терипаратида повысили МПК поясничных позвонков на 12,5% по сравнению с исходным уровнем, МПК бедренной кости не изменилась.

Пилотное исследование проводилось для оценки эффективности новой лекарственной формы терипаратида — интраназального спрея. Статистически значимое увеличение МПК в поясничных позвонках (+2,4%) наблюдалось уже через 3 мес использования 1000 мкг терипаратида в виде назального спрея. Препарат хорошо переносился, транзиторная непродолжительная гиперкальциемия через 3 ч после введения была зафиксирована у 7 из 90 пациентов (52–84 лет), принявших участие в исследовании [30].

Паратиреоидный гормон для лечения остеопороза у мужчин

Терипаратид эффективен для повышения МПК у мужчин с остеопорозм [24, 37] (см. раздел «Остеопороз у мужчин»).

Паратиреоидный гормон и глюкокортикоидный остеопороз

Терипаратид эффективен для повышения МПК и предупреждения переломов тел позвонков, в том числе эффективнее алендроната у пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом [26, 41] (см. раздел «Глюкокортикоидный остеопороз»).

Терипаратид в сочетании с другими препаратами для лечения остеопороза

Сравнительный анализ эффективности терипаратида и алендроната для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе был проведён в РКИ с участием 146 пациенток. Женщины с постменопаузальным остеопорозом были рандомизированы на группу (73 чел.), получавшую 40 мкг терипаратида и таблетку плацебо, а также группу (73 чел.), получавшую 10 мг алендроната и иньекцию плацебо в течение 14 мес [4]. В обеих группах отмечалось достоверное увеличение МПК, однако в группе лечения терипаратидом увеличение МПК было статистически значимо больше (15,1%), тогда как в группе алендроната 6,6%. Переломы периферических костей достоверно чаще встречались в группе, принимавшей аленд-

ронат (13,7%), по сравнению с группой, получавшей инъекции терипаратида (4,1%) [4]. У пациентов в группе алендроната было зафиксировано уменьшение маркёров костного метаболизма (как костной резорбции, так и костеобразования). В группе лечения терипаратидом маркёры костного метаболизма были повышены [4]. МПК методом DXA и методом ККТ исследовалась в двойном слепом РКИ с участием 203 женщин в постменопаузе. Алендронат в дозе 10 мг ежедневно получали 101 женщина и териапаратид 20 мкг — 102 женщины [31]. Оба вмешательства привели к статистически значимому улучшению показателей МПК. Вместе с тем 28 пациенток из группы терипаратида и 25 из группы алендроната были обследованы методом конечноэлементного анализа. Увеличение прочности трабекулярной кости в группе терипаратида было в 5–12 раз лучше, чем в группе аледроната [26]. Кроме того, терипаратид позволил добиться в 5 раз лучшего соотношения прочность/плотность за счёт влияния на распределение минеральной плотности в позвонке в течение 2 лет лечения [26]. При анализе выраженности болевого синдрома в спине было показано, что введение терипаратида по сравнению с алендронатом снижает частоту возникновения болей в спине и силу болевого синдрома. Женщины, рандомизированные в группу терипаратида, имели снижение относительного риска боли в спине (ОР 0,27, 95% ДИ 0,09; 0,82) и болевого синдрома средней степени выраженности и сильной боли (ОР 0,19, 95% ДИ 0,04; 0,86) [34].

Таким образом, терипаратид более эффективен для увеличения МПК, снижения риска переломов и уменьшения болевого синдрома в спине, чем антирезорбтивная терапия алендронатом, однако лечение терипаратидом дорогостоящее и длительность использования препарата в настоящее время ограничена до 2 лет.

Исследование с участием 66 женщин в постменопаузе показало эффективность последовательной терапии терипаратидом (1 год) и бисфосфонатами для увеличения МПК и сохранения анаболического эффекта терипаратида [41]. Однако комбинированное лечение терипаратидом и алендронатом хотя и приводило к подавлению маркёров костной резорбции в меньшей степени, чем маркёров костной формации, оказалось менее эффективным, чем лечение только терипаратидом. Это было показано в РКИ с участием 238 женщин в постменопаузе [3], а также сходный эффект был получен в РКИ у 83 мужчин старшей возрастной категории [16], и подтверждено в исследовании с участием 63 мужчин с остеопорозом (46–85 лет) [17].

Комбинированное лечение терипаратидом и препаратами для заместительной гормональной терапии исследовалось у 247 женщин в постменопаузе, рандомизированных на группу, получавшую ЗГТ и инъекции плацебо и ЗГТ и инъекции терипаратида 40 мкг. Лечение терипаратидом привело к статистически большей прибавке МПК во всех отделах скелета за исключением лучевой кости [44]. Эффект сохранялся независимо от того, как долго женщины принимали ЗГТ до включения в исследование. Маркёры костного метаболизма были выше в группе комбинированного лечения ($p<0,01$) [44]. Комбинированное лечение терипаратидом и ралоксифеном в течение 6 мес у 137 женщин в постменопаузе оказалось более эффективным в отношении прибавки МПК в целом в бедре (+2,3%) по сравнению с монотерапией терипаратидом ($p=0,04$) [10].

Параметры количественной ультрасонометрии пяточной кости и концевой фаланги изучались у 60 женщин в постменопаузе, получавших антирезорбтивное лечение. Женщины были рандомизированы на группу ($n=30$) получавших терипаратид 20 мкг, и 30 чел. продолжили лечение антирезорбтивными препаратами. Через год наблюдения у женщин, получавших терипаратид, время прохождения кости уменьшилось 16,4% ($p<0,001$), а амплитуда быстрых волн увеличилась +17,5% ($p<0,001$); отношение амплитуды быстрых волн/время прохождения кости статистически значимо увеличилось уже через 6 мес лечения +26,6%, а через 12 мес на +32,9% ($p<0,001$), что сочеталось с прибавкой МПК (DXA) в L1—L4 +7,1%; +2,6% в шейке бедра и потерей 2,7% в лучевой кости [22]. В группе антирезорбтивной терапии показатели не изменились. Отношение амплитуды быстрых волн/время прохождения кости может быть рассмотрено как ранний маркёр эффективности терапии терипаратидом.

Опубликованы результаты исследования по применению терипаратида у женщин в постменопаузе, уже получавших лечение алендронатом или ралоксифеном в течение 18–36 мес. Всего в исследование было включено 59 женщин в возрасте 60–87 лет с диагностированным остеопорозом. Через 3 и 6 мес лечения в группе получавших ралоксифен увеличение МПК составило 2,1 и 5,2%, тогда как в группе алендроната показатели МПК были близки к базальным. Через 18 мес лечения терипаратидом МПК позвоночника в группе, ранее получавшей ралоксифен, возросла на 10,2% и алендронат — на 4,1% ($p<0,001$) [15]. Увеличение маркёров костного метаболизма на фоне приёма терипаратида было быстрее и выше у больных, которые раньше получали ралоксифен, по сравнению с группой алендроната [15]. Возможно, меньшее увеличение МПК связано со значительным уменьшением костного метаболизма на фоне приёма алендроната, что препятствовало анаболическому действию терипаратида.

Приверженность к лечению терипаратидом

По данным клинических исследований, 70% пациентов и более, получавших терипаратид, закончили протокол. [4]. В российском некотролируемом клиническом исследовании 78% завершили исследование, из 50 больных по причине побочных эффектов были исключены 6, 5 женщин досрочно выбыли из исследования по собственному желанию [1]. В клинической практике, по данным британского исследования, приверженность к лечению терипаратидом оказалась парадоксально выше — 87% из 435 больных, которым препарат был рекомендован, продолжили приём терипаратида в течение 12 мес [2]. Возможно, высокая приверженность к лечению связана с определённой категорией пациентов, получающих терипаратид. Это, как правило, больные с уже имеющимися переломами и тяжёлым остеопорозом, которые мотивированы на лечение.

Безопасность

В токсикологическом эксперименте на 344 крысах Фишера терипаратид вводился в дозе 5, 30 и 75 мкг/кг (средняя терапевтическая доза человека 0,3 мкг/кг) с возраста 6–8 нед до 2 лет, что составляет среднюю продолжительность жизни крысы. В результате данного исследования у 94 крыс при аутопсии была выявлена остеосаркома различной локализации и степени метастазирования [47]. Однако для оценки риска развития остеосаркомы у человека необходимо учитывать, что крысы получали терипаратид с младенчества до 2 лет, что составляет 80–90% их продолжительности жизни, тогда как 2 года составляет лишь 2–3% продолжительности жизни человека. За 2 года кости крысы претерпевали 25–30 циклов костного обмена, тогда как зоны роста костей человека с остеопорозом закрыты и больше не растут в длину, и обычно проходит 1–2 цикла обмена костной ткани.

Кроме того, имеется фундаментальное отличие физиологии костной системы крысы и приматов. У крыс рост костной системы происходит фактически в течение всей жизни, что ведёт к значительному усилению анаболического ответа у грызунов [45]. Возможно, именно по причине прекращения роста костной ткани у взрослых особей приматов, у кастрированных самок обезьян, получавших терипаратид в дозе в 4–10 раз выше дозы человека более 18 мес, изменений костной системы, сходных с крысиными, не наблюдалось [6]. Не наблюдалось случаев возникновения остеосаркомы как у женщин в постменопаузе, получавших лечение терипаратидом до 3 лет [41, 45], так и у мужчин [38]. Также не было выявлено увеличения частоты онкологических заболеваний другой локализации у пациентов, получающих терипаратид, по сравнению с группой контроля. Большое эпидемиологическое шведское исследование регистра онкологических заболеваний не обнаружило связи между первичным гиперпаратиреозом и увеличением риска остеосаркомы [43]. Вместе с тем разработчики препарата (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN) доложили об одном случае остеогенной саркомы у женщины, курильщицы с объёмным образованием лёгких, которое было расценено как метастаз остеогенной саркомы после гистологической биопсии [23]. Однако аутопсии у данной пациентки не проводилось, и первичный источник опухоли выявлен не был. Распространённость остеогенной саркомы в популяции составляет 1/250 000 в год [9]. На сегодняшний день в мире терипаратид получают 600 000–800 000 чел. Вполне вероятно, что данный случай остеосаркомы не был связан с использованием терипаратида.

Побочные эффекты

Наиболее частыми побочными эффектами (менее 10% испытуемых) были головокружение (ортостатическая гипотензия, которая обычно не требовала прерывания лечения, случалась во время введения первых доз терипаратида лёжа) и судороги в ногах [45, 47]. Тошнота и головная боль носили дозозависимый характер и достоверно чаще встречались у пациентов, получавших 40 мкг терипаратида. Умеренная транзиторная гиперкальциемия (менее 2,8 ммоль/л) была зарегистрирована у 2% группы контроля после иньекции, 11% — у пациентов, получавших 20 мкг терипаратида, и 28% — 40 мкг терипаратида [36]. Транзиторная гиперкальциемия встречалась обычно в первые 6 мес лечения терипаратидом. Увеличение уровня кальция обычно наблюдалось через 4–6 ч после инъекции и полностью нормализовалось через 24 ч [36]. Достоверное увеличение экскреции кальция с мочой в группах терипаратида по сравнению с плацебо было обнаружено при анализе результатов 2 исследований по эффективности и безопасности терипаратида для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе (1637 чел.) и мужчин (437 чел.). Однако маловероятно, что выявленное повышение экскреции кальция с мочой (до 32 мк/сут) клинически значимо и требует дополнительного мониторирования [32]. По причине стойкой гиперкальциурии (>300 мг/день) из исследований выбыло 7 чел., из которых 3 были в группе плацебо и 4 в группе получавших инъекции терипаратида. Использование терипаратида у пациентов со сниженной функцией почек (снижение скорости клубочковой фильтрации до 30 мл/мин) при нормальном уровне паратгормона не привело к увеличению острых побочных эффектов или осложнений со стороны мочевыделительной системы. У пациентов с СКФ — 30–49 мл/мин, по-

лучавших 40 мкг терипаратида, наблюдалось статистически значимое повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, однако среди этих пациентов не было выявлено увеличения частоты подагры, болей в суставах и нефролитиаза [33]. Анализ эффективности и безопасности препарата у женщин старше 75 лет (244 пациентки по сравнению с 841 женщиной моложе 75 лет) показал, что возраст не влияет на безопасность, переносимость и эффективность подкожных инъекций терипаратида [5]. Антитела к терипаратиду были обнаружены у 3–8% женщин, но со временем их содержание уменьшилось, и они не оказали никакого эффекта на минеральную плотность костной ткани или уровень кальция.

На основании полученных в исследованиях данных предполагается перед назначением препарата проводить следующее обследование пациентов [35, 36, 41, 43, 45]:

- МПК при DXA аксиального скелета (позвоночник, бедро);
- сбор анамнеза (патология почек, лучевая терапия, перенесённые заболевания);
- общий (ионизированный) кальций сыворотки;
- общая щелочная фосфатаза сыворотки;
- клиренс креатинина.

При отклонениях в уровнях анализов могут потребоваться дополнительные исследования:

- 25-гидроксивитамин D;
- паратиреоидный гормон;
- УЗИ/КТ почек, уровень кальция в моче;
- рентгенография скелета и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терипаратид увеличивает МПК позвоночника и проксимальных отделов бедренной кости, уменьшает риск переломов тел позвонков и периферических костей у женщин с постменопаузальным остеопорозом (А)
Инъекции терипаратида снижают риск развития болевого синдрома в спине. Эффект сохраняется в течение 30 мес после отмены препарата (А)
Использование бисфосфонатов (алендроната) после лечения терипаратидом (последовательная схема терапии) приводит к достоверному дальнейшему увеличению минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе (В)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Терипаратид — препарат первой линии для лечения тяжёлых форм остеопороза у женщин в постменопаузе (А)

Список литературы

1. Рожинская Л.Я., Арапова С.Д., Дзеранова Л.К. и др. Исследование эффективности и безопасности терапии терипаратидом (Форстео) в течение 1 года при постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. — 2006. — Т. 2. — С. 6–12.
2. Arden N.K., Earl S., Fisher D.J. et al Persistence with teriparatide in patients with osteoporosis: the UK experience // Osteoporosis International. — 2006. — Vol. 17. — P. 1626–1629.
3. Black D.M., Greenspan S.L., Ensrud K.I. et al. The effects of Parathyroid hormone and Alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis // The New England J. Medicine. — 2003. — Vol. 349. — P. 1207–1215.
4. Body J.J., Gaich G.A., Scheele W.H. et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis // J. Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2002. — Vol. 87. — P. 4528–4535.
5. Boonen S., Marin F., Mellstrom D. et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective // J. American Geriatric Society. — 2006. — Vol. 54. — P. 782–789.
6. Buop D.B., Hirano T., Turner C.H. et al. Intermittently administered human parathyroid hormone (1-34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys // J. Bone Mineral research. — 2001. — Vol. 16. — P. 157–165.
7. Chen P., Miller P.D., Delmas P.D. et al. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis // J. Bone Mineral Research. — 2006. — Vol. 21. — P. 1785–1790.
8. Craeff C., Timm W., Nickelsen T.N. et al. Monitoring teriparatid-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo:

results from the EUROFORS study // J. Bone Mineral Research. — 2007. — Vol. 22. — P. 1426–1433.

9. Damron T.A., Ward W.G., Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cance Data Base Report // Clin Orthop Relat Res. — 2007. — Vol. 459. — P. 40–47.

10. Deal C., Omizo M., Schwartz E.N. et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial // J. Bone Mineral Research. — 2005. — Vol. 20. — P. 1905–1911.

11. Delmas P.D., Licata A.A., Reginster J.Y. et al. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover // J. Bone. — 2006. — Vol. 39. — P. 237–243.

12. Dobnig H., Sipos A., Jiang Y. et al. Early changes in biochemical markers of bone formation coOPelate with improvements in bone structure during teriparatide therapy // J. Clinical Endocrinology Metabolism. — 2005. — Vol. 90. — P. 3970–3977.

13. Eastell R., Krege J.H., Chen P. et al. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide // CuOP Med Res Opin. — 2006. — Vol. 22. — P. 61–66.

14. Ebeling P.R., Russel R.G.G. Teriparatide (rhPTH 1-34) for the treatment of osteoporosis // International J. Clinical Practice. — 2003. — Vol. 57. — P. 710–718.

15. Ettinger B., Martin J.S., Crans G., Pavo I. Differential effects of Teriparatide on BMD after treatment with Raloxifene or Alendronate // J. Bone and Mineral Research. — 2004. — Vol. 19. — P. 745–751.

16. Finkelstein J.S., Hayes A., Hunzelman J.L. et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis // The New England J. Medicine. — 2003. — Vol. 349. — P. 1216–1226.

17. Finkelstein J.S., Leder B.Z., Burnett S.M. et al. Effects of teriparatide, alendronate or both on bone turnover in osteoporotic men // J. Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2006. — Vol. 91. — P. 2882–2887.

18. Fujita T., Inoue T., Morii H. et al. Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels // J. Osteoporosis Internal. — 1999. — Vol. 9. — P. 296–306.

19. Gallagher J.C., Genant H.K., Crans G.G. et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures // J. Clinical Endocrinology Metabolism. — 2005. — Vol. 90. — P. 1583–1587.

20. Gallagher J.C., Rosen C.J., Chen P. et al. Response rate of bone density to teriparatide in postmenopausal women // J. Bone. — 2006. — Vol. 39. — P. 1268–1275.

21. Genant H.K., Halse J., Briney W.G. et al. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis // J. CuOP Med Res Opin. — 2005. — Vol. 21. — P. 1027–1034.

22. Gonnelli S., Martini G., Caffarelli C. et al. Teriparatide's effects on quantitative ultrasound parameters and bone density in women with established osteoporosis // Osteoporosis International. — 2006. — Vol. 17. — P. 1524–1531.

23. Harper K., Krege J.H., Marcus R., Mitlak B.H. Osteosarkoma and teriparatide? // J. Bone Mineral Research. — 2007. — Vol. 22. — P. 334.

24. Jiang Y., Zhao J.J., Mitlak B.H. Recombinant human Parathyroid hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure // J. Bone and Mineral Research. — 2003. — Vol. 18. — P. 1932–1941.

25. Kaufman J.M., Orwoll E., Goemaere S. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy // J. Osteoporosis International. — 2005. — Vol. 16. — P. 510–516.

26. Keaveny T.M., Donley D.W., Hoffmann P.F. et al. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis // J. Bone and Mineral Research. — 2007. — Vol. 22. — P. 149–157.

27. Lane N.E., Sanchez S., Modin G.W. et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial // J. Clinical Investigation. — 1998. — Vol. 102. — P. 1627–1633.

28. Ma Y.L., Zeng Q., Donley D.W. et al. Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis // J. Bone Mineral Research. — 2006. — Vol. 21. — P. 855–864.

29. Marcus R., Wang O., Satterwhite J., Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis // J. Bone Mineral Research. — 2003. — Vol. 18. — P. 18–23.

30. Matsumoto T., Shiraki M., Hagino H. et al. Daily nasal spray of hPTH(1-34) for 3 months increases bone mass in osteoporotic subjects: a pilot study // J. Osteoporosis International. — 2006. — Vol. 17. — P. 1532–1538.
31. McClung M.R., Martin J.S., Miller P.D. et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass // J. Arch Internal Medicine. — 2005. — Vol. 165. — P. 1762–1769.
32. Miller P.D., Bilezikian J.P., Diaz-Curiel M. et al. Occurence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide // J. Clin Endocrinol Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 3535–3541.
33. Miller P.D., Schwartz E.N., Chen P. et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment // Osteoporosis International. — 2007. — Vol. 18. — P. 56–68.
34. Miller P.D., Shergy W.J., Body J.J. et al. Longterm reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate // J. Rheumatology. — 2005. — Vol. 32. — P. 1556–1562.
35. Miller P.D. Safety of parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis // Cuopent Osteoporosis Reports. — 2008. — Vol. 6. — P. 12–16.
36. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // England J. Medicine. — 2001. — Vol. 35. — P. 1434–1441.
37. Nevitt M.C., Chen P., Kiel D.P. et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis // J. Osteoporosis International. — 2006. — Vol. 17. — P. 1630–1637.
38. Orwoll E.S., Scheele W.H., Paul S. et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis // J. Bone Mineral Research. — 2003. — Vol. 18. — P. 9–17.
39. Peschalis E.P., Glass E.V., Donley D.W., Eriksen E.F. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial // J. Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2005. — Vol. 90. — P. 4644–4649.
40. Prince R., Sipos A., Hossain A. et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment // J. Bone Mineral Research. — 2005. — Vol. 20. — P. 1507–1413.
41. Rittmaster R.S., Bolognese M., Ettinger M.P. et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate // J. clin Endocr. — 2000. — Vol. 85. — P. 2129–2134.

42. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // New England J. Medicine. — 2007. — Vol. 357. — P. 2028–2039.
43. Smeland S., Muller C., Alvegard T.A. et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders // European J. Cancer. — 2003. — Vol. 39. — P. 488–494.
44. Ste-Marie L.G., Schwartz S.L., Hossain A. et al. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy // J. Bone Mineral Research. — 2006. — Vol. 21. — P. 283–291.
45. Tashjian A.H., Chabner B.A. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women // J. Bone and Mineral Research. — 2002. — Vol. 17. — P. 1151–1161.
46. Uusi-Rasi K., Semanick L.M., Zanchetta J.R. et al. Effects of teriparatide [rhPTH (1–34)] on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women // J. Bone. — 2005. — Vol. 36. — P. 948–958.
47. Vahle J.L., Sato M., Long G.G. et al. Skeletal Changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety // J. Toxicologic Pathology. — 2002. — Vol. 30. — P. 312–321.
48. Zanchetta J.R., Bogardo C.E., Feopetti J.L. et al. Effects of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1–34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis // J. Bone and Mineral Research. — 2003. — Vol. 18. — P. 539–543.

2.2.6. Кальцитонин

Кальцитонин — полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, вырабатывающийся преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной железы. Основные эффекты кальцитонина — гипокальциемический и гипофосфатемический; они реализуются за счёт угнетения дифференцировки и активности остеокластов и, как следствие, замедления костной резорбции. Кальцитонин лосося обладает в 20–40 раз более мощной антирезорбтивной активностью в сравнении с человеческим, поэтому синтетический кальцитонин лосося наиболее

часто используется в практике лечения остеопороза. Кальцитонин лосося вводится подкожно (п/к), внутримышечно (в/м) или в виде назального аэрозоля. Биологическая активность кальцитонина лосося, назначаемого интраназально (и/н), в 2–4 раза ниже в сравнении с парентеральной формой, т.е. 200 МЕ назального аэрозоля по активности эквивалентны 50 МЕ инъекционной формы [20].

Кальцитонин в лечении постменопаузального остеопороза

В существующих клинических рекомендациях указывается, что кальцитонин лосося умеренно, но достоверно снижает уровень маркёров резорбции (на 5–20% в сравнении с плацебо) и повышает МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости (на 1–8% в сравнении с плацебо) (уровень доказательности А) [4, 9, 13, 14, 18, 20, 26]. В сравнительном РКИ на 396 больных постменопаузальным остеопорозом продемонстрировано, что терапия кальцитонином лосося в течение 2 лет достоверно повышает МПК в позвоночнике (+1,6%) и снижает риск позвоночных переломов (на 44%) сопоставимо с эстроген-гестагенной терапией или этидронатом и более значимо, чем альфакальцидол или витамин К (уровень доказательности С) [19]. В сравнительном 6-месячном РКИ, включившем 135 пациенток с постменопаузальным остеопорозом, было показано, что кальцитонин лосося (200 МЕ и/н) достоверно снижает уровень биохимических маркёров костного ремоделирования в сравнении с плацебо, однако действует медленнее и слабее, чем алендронат в дозировке 10 мг/сут (уровень доказательности В) [15]. В другом 6-месячном РКИ у азиатских женщин с постменопаузальным остеопорозом лечение кальцитонином лосося (100 МЕ п/к) в течение 6 мес оказывало более слабый эффект на МПК позвоночника, чем терипаратид в дозировке 20 г/сут п/к, при одинаковой общей частоте побочных реакций (уровень доказательности С) [17, 22].

Только одно РКИ PROOF характеризуется достаточной статистической мощностью в оценке влияния терапии кальцитонином лосося на риск переломов. Ежедневное применение назального аэрозоля кальцитонина лосося в дозировке 200 МЕ позволяет снизить частоту переломов позвонков у женщин с остеопорозом, имеющих как минимум один компрессионный перелом, в целом на 33%, а частоту таковых среди женщин со множественными позвоночными переломами на момент начала лечения — на 36% без существенного влияния на МПК [14]. Однако в связи с тем, что 59% больных выбыли из исследования досрочно и не было выявлено дозозависимого эффекта кальцитонина лосося в отношении позвоночных переломов, исследованию PROOF

присвоен уровень доказательности В. Хотя по результатам исследования QUEST получены данные о позитивном влиянии и/н терапии кальцитонином лосося по сравнению с плацебо на качество трабекулярной костной ткани в различных периферических отделах скелета (уровень доказательности В) [11], убедительных данных о влиянии терапии кальцитонином на риск перелома шейки бедра и периферических переломов нет.

Кальцитонин лосося часто применяется в интермиттирующем (прерывистом) режиме. В открытом РКИ по сравнению эффективности различных схем назначения кальцитонина лосося при лечении 120 пациенток постменопаузальным остеопорозом в течение года не было выявлено различий в анальгетической активности, степени подавления биохимических маркёров костного обмена и влиянии на МПК при назначении кальцитонина лосося (200 МЕ и/н) в постоянном режиме и прерывистом — 10 или 15 дней в месяц (уровень доказательности С) [27]. Назначение кальцитонина лосося при постменопаузальном остеопорозе прерывистыми курсами по 2–3 мес с такими же перерывами способствует достоверному приросту МПК в позвоночнике в среднем на 3,9–6,2% по сравнению с группой контроля (уровень доказательности С) [6–8]. Ни в одном исследовании эффективности прерывистых режимов назначения кальцитонина не оценивалась динамика частоты переломов, однако, учитывая данные по влиянию на «суррогатные» критерии эффективности и высокую стоимость данного вида терапии, интермиттирующая схема назначения кальцитонина лосося может считаться предпочтительной при лечении остеопороза [20].

Кальцитонин в лечении остеопороза у женщин в пременопаузе

Исследование эффективности кальцитонина при остеопорозе у женщин в пременопаузе проводилось в одном РКИ [10]. Данных об эффективности кальцитонина при этом типе остеопороза получено не было, однако в этой работе применялась слишком низкая доза препарата, что не позволяет сделать окончательные выводы. Учитывая особенности механизма действия и безопасность кальцитонина лосося, он, вероятно, может быть рекомендован для применения у женщин с идиопатическим остеопорозом, кроме периода беременности и лактации (уровень доказательности D).

Кальцитонин в лечении остеопороза у мужчин

См. раздел «Остеопороз у мужчин».

Кальцитонин в профилактике первичного остеопороза

Препараты кальцитонина не могут быть рекомендованы для профилактики первичного, в том числе постменопаузального остеопороза, поскольку исследований, направленных на изучение эффективности кальцитонина для профилактики постменопаузального остеопороза, не проводилось.

Кальцитонин в лечении и профилактике стероидного остеопороза

См. раздел «Глюкокортикоидный остеопороз».

Эффективность кальцитонина при лечении болевого синдрома в спине

В метаанализе Blau и соавт., включившем 14 РКИ различного качества с использованием разных фармакологических форм и режимов назначения кальцитонина лосося, было продемонстрировано достоверное уменьшение костных болей, связанных с остеопоротическими компрессионными переломами позвоночника, при лечении кальцитонином лосося (уровень доказательности B) [12]. Имеются убедительные данные об эффективности кальцитонина лосося в купировании острого болевого синдрома, вызванного недавними спонтанными компрессионными переломами тел позвонков (уровень доказательности A). Интенсивность болей в спине достоверно снижалась в течение первых трёх дней лечения в сравнении с группой плацебо, через 7–10 дней пациенты отмечали значительное улучшение самочувствия, и затем достигнутый эффект сохранялся на протяжении всего периода терапии, причём отмечается равная эффективность инъекционной формы 100 МЕ и назальной формы 200 МЕ [4, 13, 14, 18, 20, 26]. В то же время сравнительное двойное слепое РКИ аналгезирующего эффекта памидроната (1 мг/кг в/в) и кальцитонина лосося не выявило преимуществ последнего по сравнению с памидронатом при месячном лечении 27 больных с клиническими нетравматическими позвоночными переломами (уровень доказательности B) [23].

Все исследования по изучению анальгетической активности кальцитонина лосося при хронической боли в спине не были заслеплёнными. В РКИ, включившем 110 женщин с болью в спине различного генеза, кальцитонин лосося 200 МЕ/сут и/н не продемонстрировал значимого анальгетического эффекта по сравнению с плацебо (кальций 1000 мг/сут) при лечении хронической боли в спине на фоне компрессионных позвоночных деформаций, дегенеративного поражения позвоночника или хронической боли неспецифической этиологии (уровень доказательности C) [24]. В российских контролируемых нерандомизированных исследованиях выявлен достоверный обезболивающий эффект кальцитонина лосося, проявляющийся в среднем через 2–4 нед лечения (уровень доказательности C) [1, 2, 5, 7, 8].

Таким образом, назальная или парентеральная формы кальцитонина — препараты выбора у больных, имеющих острый болевой синдром на фоне недавних спонтанных компрессионных переломов тел позвонков (уровень доказательности A). Однозначных данных об эффективности кальцитонина лосося при лечении хронической боли в спине на фоне остеопороза, а также другого генеза нет (уровень доказательности C).

Комбинированная терапия

В подавляющем большинстве РКИ терапия кальцитонином назначалась в комбинации с препаратами кальция (500–1000 мг/сут) в качестве монотерапии или в комбинации с витамином D (400–800 МЕ/сут). Кроме того, проведены 2 РКИ по изучению эффективности комбинированной терапии парентеральной формы кальцитонина и альфакальцидола при остеопорозе и остеопении у женщин в постменопаузе. Результаты двухлетнего наблюдения показали, что комбинированная терапия кальцитонином и альфакальцидолом (1 мкг/сут) позволяет достигнуть большего прироста МПК позвоночника через 12 и 24 мес, чем монотерапия этими препаратами (уровень доказательности B) [30]. Аналогичные данные были получены в другом РКИ, где терапия кальцитонином лосося 200 МЕ и/н в интермиттирующем режиме (месяц лечения — месяц перерыва) в комбинации с низкими дозами альфакальцидола (0,25 мкг/сут) и кальцием (500 мг/сут) оказывала более выраженный эффект на МПК и маркёры костного метаболизма по сравнению с контролем (только альфакальцидол и кальций) (уровень доказательности C) [21]. РКИ по применению кальцитонина в комбинации с другими антирезорбтивными или анаболическими препаратами нет.

Фармакоэкономическая эффективность

С точки зрения фармакоэкономической эффективности лечение кальцитонином лосося считается самым дорогостоящим [3]. Показатель ЧБНЛ по предотвращению одного перелома позвонка при применении кальцитонина лосося в течение 3 лет равен 12 (7,76) [14], одного перелома шейки бедра — 1285, что составляет 2 млн долларов США [3]. В связи с этим в ряде клинических рекомендаций предлагается использование интермиттирующих схем лечения кальцитонином с различ-

ной кратностью периодов назначения и перерывов [20]. Учитывая более скромный эффект кальцитонина лосося при лечении остеопороза в сравнении с терипаратидом и бисфосфонатами, препараты кальцитонина имеют преимущества только при лечении интенсивных болей в спине, вызванных недавними спонтанными компрессионными переломами, и могут назначаться с этой целью разовым коротким курсом (на 1–3 мес).

Побочные эффекты

Кальцитонин характеризуется хорошим профилем безопасности. Наиболее частый побочный эффект при применении назального спрея кальцитонина — раздражение слизистой оболочки носа, которое отмечается почти у 30% пациентов при 5-летнем лечении. Реже наблюдаются малые носовые кровотечения (около 15% больных), другие назальные симптомы (около 15%) и изъязвление слизистой оболочки носа (около 5%) [25]. В большинстве случаев эти побочные реакции выражены в лёгкой или среднетяжёлой форме и не требуют отмены препарата. Серьёзные побочные эффекты встречаются редко (менее чем в 1% случаев) [25].

При парентеральном введении препаратов кальцитонина побочные эффекты наблюдаются чаще. Наиболее распространённые осложнения — тошнота или рвота (около 40%), приливы жара к лицу (около 35%) и кожная сыпь в месте инъекции (около 10%) [25]. В некоторых случаях эти побочные эффекты могут приводить к прекращению лечения. Серьёзные осложнения при применении парентеральной формы кальцитонина также отмечаются редко (менее чем у 1% больных) [25]. Анафилаксия и другие серьёзные аллергические реакции зарегистрированы, но встречаются редко при обоих методах введения.

Единственное абсолютное противопоказание к применению препаратов кальцитонина лосося — индивидуальная гиперчувствительность к препарату или способу его введения [25]. В исследованиях на животных кальцитонин вызывал снижение веса новорождённых при его приёме во время беременности и уменьшал продукцию молока при лечении во время лактации [25]. Ввиду отсутствия данных у людей, кальцитонин не следует применять в период беременности и вскармливания грудью.

У пациентов, получающих терапию кальцитонином, независимо от применяемой фармакологической формы, вырабатываются специфические антитела, которые, однако, не влияют на эффективность терапии или возникновение побочных реакций и поэтому не требуют специального выявления и контроля [14, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При постменопаузальном остеопорозе лечение назальным аэрозолем кальцитонина лосося в непрерывном режиме снижает риск переломов позвоночника. Однако данных об его эффективности для профилактики периферических переломов, в том числе перелома шейки бедра, нет (B)
При постменопаузальном остеопорозе лечение назальным аэрозолем кальцитонина лосося в непрерывном режиме умеренно повышает МПК в позвоночнике и бедре (A)
Терапия кальцитонином уменьшает интенсивность острого болевого синдрома, связанного с недавними спонтанными компрессионными переломами тел позвонков (A)
Нет однозначных данных о выраженности анальгетического эффекта кальцитонина при хронических болях в спине на фоне остеопороза или другого генеза (C)
Не выявлено различий в анальгетической активности, степени подавления биохимических маркёров резорбции и влиянии на МПК при лечении кальцитонином лосося в постоянном и прерывистом режиме (C)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Кальцитонин — препарат второй линии при лечении постменопаузального остеопороза с целью снижения риска переломов позвонков (B)
Кальцитонин может применяться как препарат второй линии для предотвращения потери МПК при лечении идиопатического остеопороза у женщин в пременопаузе (кроме беременности и лактации) (D)
Кальцитонин — препарат выбора у больных, имеющих острый болевой синдром на фоне компрессионных переломов тел позвонков при остеопорозе (A)
Лечение кальцитонином рекомендуется в дозах 200 МЕ и/н ежедневно или 100 МЕ в/м или п/к через день: ■ в непрерывном режиме, ■ в прерывистом режиме (лечение 3 мес, перерыв 2–3 мес; курсами по 10–12 дней в месяц) (B)
Назначение препаратов кальцитонина целесообразно в комбинации с альфакальцидолом (0,25–100 мкг/сут), препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и витамином D (400–800 МЕ/сут) (B).

Список литературы

1. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Тишенина Р.С. и др. Избирательное воздействие комбинированной терапии миакальциком и малыми дозами альфакальцидола на минеральную плотность кости различных отделов скелета при тяжёлом постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 3. — С. 39–41.

2. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю. и др. Оценка эффективности интермиттирующей терапии миакальциком при стероидном остеопорозе различного генеза // Остеопороз и остеопатии. — 2003. — № 1. — С. 12–18.

3. Лесняк О.М., Кузьмина Л.И. Социально-экономические аспекты профилактики и лечения остеопороза (обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 1. — С. 35–39.

4. Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации) // Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 176 с.

5. Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз (патогенетические аспекты, диагностика и лечение): Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 318 с.

6. Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Мищенко Б.П. и др. Лечение тяжёлой формы постменопаузального остеопороза кальцитонином: применение интраназального миакальцика в интермиттирующем режиме // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 3. — С. 23–27.

7. Скрипникова И.А., Лепарский Е.А., Оганов В.С. и др. Лечение постменопаузального остеопороза миакальциком — назальным аэрозолем .. Остеопороз и остеопатии. — 2001. — № 1. — С. 16–19.

8. Торопцова Н.В., Дёмин Н.В., Беневоленская Л.И. Миакальцик — интраназальный спрей: эффективность и переносимость при лечении постменопаузульного остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 2. — С. 18–20.

9. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and tretment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocr. Pract. — 2003. — № 9(6). — P. 544–564.

10. Arnala I., Saastamoinen J., Alhava E.M. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause // Bone. — 1996. — № 18. — P. 629–632.

11. (QUEST) Charles H. Chesnut III, Sharmilla Majumdar, David C. Newitt et al. Effects of Salmon Calcitonin on Trabecular Microarchitecture as Determined by Magnetic Resonance Imaging: Results From the QUEST Study // J. Bone and Mineral Research. — 2005. — № 20(9). — P. 1548–1561.

12. Blau L.A., Hoehns J.D. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain // Ann. Pharmacother. — 2003. — № 37. — P. 564–570.

13. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. — 2002. — № 167 (10). — P. 1–34.

14. Chesnut C.H. III, Silverman S., Andriano K. et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recuopence of Osteoporotic Fractures Study // Amer. J. Med. — 2000. — № 109. — P. 267–276.

15. Gur A., Colpan L., Cevik R., Nas K., Jale Sarac A. Comparison of zinc excretion and biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate and calcitonin on bone in postmenopausal osteoporosis // Clin. Biochem. — 2005 Jan. — № 38(1). — P. 66–72.

16. Guven Z., Karadag-Saygi E., Unlu-Ozkan F., Akyuz G. The effects of daily alendronate, daily calcitonin and alendronate every other day on bone mineral density in osteoporotic men // Aging Male. — 2007 Dec. — № 10(4). — P. 197–201.

17. Hwang J.S., Tu S.T., Yang T.S., Chen J.F., Wang C.J., Tsai K.S. Teriparatide vs. calcitonin in the treatment of Asian postmenopausal women with established osteoporosis // Osteoporos Int. — 2006. — № 17(3). — P. 373–378. — Epub 2006 Jan 19.

18. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 3rd ed. — July 2004. — www.icsi.org.

19. Ishida Y., Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: The Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study // Amer. J. Med. — 2004 Oct. 15. — № 117(8). — P. 549–555.

20. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2008. — № 19. — P. 399–428.

21. Kaskani E., Lyritis G.P., Kosmidis C. et al. Effect of intermittent administration of 200 IU intranasal salmon calcitonin and low doses of 1-alpha(OH) vitamin D_3 on bone mineral density of the lumbar spine and hip region and biochemical bone markers in women with postmenopausal osteoporosis: a pilot study // Clin. Rheumatol. — 2005 Jun. — № 24(3). — P. 232–238. — Epub 2005 Jan. 13.

22. Kung A.W., Pasion E.G., Sofyan M. et al. A comparison of teriparatide and calcitonin therapy in postmenopausal Asian women with osteoporosis: a 6-month study // Cuop. Med. Res. Opin. — 2006 May. — № 22(5). — P. 929–937.

23. Lacoche M., Cantogrel S., Jamard B. et al. Comparison of the analgesic efficacy of pamidronate and synthetic human calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind controlled study // Clin. Rheumatol. — 2006 Sep. — № 25(5). — P. 683–686. — Epub 2006 Jan. 4.

24. Papadokostakis G., Damilakis J., Mantzouranis E. et al. The effectiveness of calcitonin on chronic back pain and daily activities in postmenopausal women with osteoporosis // Europ. Spine J. — 2006 Mar. — № 15(3). — P. 356–362. — Epub 2005 Sep. 29.

25. Repchinsky C. (editor). Compendium of pharmaceuticals and specialties. 36. Ottawa: Canadian Pharmacists Association, 2001. — P. 924–926.

26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. — July 2003. — www.sign.ac.uk.

27. Tekeoglu I., Adak B., Budancamanak M. et al. Comparison of cyclic and continuous calcitonin regimens in the treatment of postmenopausal osteoporosis // Rheumatol. Int. — 2005 Dec. — № 26(2). — P. 157–161. — Epub 2005 Jan. 20.

28. Trovas G.P., Lyritis G.P., Galanos A. et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers // J. Bone Miner. Res. — 2002 Mar. — № 17(3). — P. 521–527.

29. Toth E., Csupor E., Meszaros S. et al. The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures — an open label study // Bone. — 2005 Jan. — № 36(1). — P. 47–51. — Epub 2004 Nov. 25.

30. Ushiroyama T., Ikeda A., Sakai M. et al. Effects of the combined use of calcitonin and 1-alpha-hydroxycholecalciferol on vertebral bone loss and bone turnover in women with postmenopausal osteopenia and osteoporosis: a prospective study of long-term and continuous administration with low dose calcitonin // Maturitas. — 2001 Dec. 14. — № 40(3). — P. 229–238.

2.2.7. Кальций и витамин D

В существующих клинических рекомендациях утверждается, что адекватное потребление кальция с пищей способствует поддержанию

достаточной плотности костной ткани, усиливает антирезорбтивный эффект эстрогенов на кости и является важной составной частью лечения и профилактики остеопороза [4, 8, 15, 30, 31, 38]. Наоборот, низкая абсорбция кальция в кишечнике и снижение его потребления с возрастом ассоциируются с повышением риска переломов [30]. Кроме того, высокое потребление кальция с пищей предотвращает образование камней в почках [28]. В частности, женщины в группе с максимальным потреблением кальция (1119 мг/день) имели достоверно меньший риск развития камней в почках по сравнению с группой наименьшего потребления (43 мг/день): ОР=0,65, 95% ДИ 0,5; 0,83 [20]. В исследовании случай–контроль было выявлено, что низкое потребление (683 мг/день) кальция у женщин в постменопаузе — фактор риска развития камней в почках [29]. Среди мужчин, потреблявших в среднем 1326 мг кальция в день, отмечался более низкий риск развития камней (ОР=0,56 95% ДИ 0,43; 0,73, p<0,001) по сравнению с группой меньшего потребления (516 мг/день) [22]. Была выявлена взаимосвязь между количеством пищевого кальция, камнеобразованием и возрастом. Среди мужчин до 60 лет риск образования камней был ниже при высоком потреблении кальция по сравнению с мужчинами с низким содержанием кальция в диете ОР=0,69 (95% ДИ 0,56; 0,87; Р=0,01), в то время как у мужчин старше 60 лет количество пищевого кальция на образование камней влияния не оказывало [40].

Кальций поступает в организм из продуктов питания. Абсорбция кальция одинакова из большинства продуктов, однако значительно снижена из продуктов, богатых щавелевой кислотой, за исключением сои [38]. Наиболее приемлемый и один из самых недорогих источников кальция — молоко и молочные продукты [38]. Нормы потребления кальция в различные периоды жизни представлены в табл. 1-1 (с. 22). При недостаточном содержании кальция в пище следует принимать кальций из фармпрепаратов, содержащих соли кальция. Использование кальция в таблетках (1000 мг и более) имеет те же эффекты, что и использование пищевых источников кальция [38].

Таблица 2-1. Количество элементарного кальция в его солях

Соль кальция (1 г)	Элементарный кальций (мг)
Карбонат кальция	400
Трифосфат кальция	399
Цитрат кальция	211
Глюконат кальция	89

Как видно из табл. 2-1, карбонат, трифосфат и цитрат характеризуются наибольшим процентным содержанием элементарного кальция из солей, поэтому их приём наиболее предпочтителен. Исследования показывают, что цитрат кальция всасывается лучше, чем карбонат, однако у лиц с нормальной кислотностью желудочного сока эта зависимость выявлена только при приёме данных солей кальция натощак [30]. Абсорбция карбоната кальция снижается при разовой дозе больше 600 мг ионизированного кальция, поэтому его надо принимать в несколько приёмов [30]. В целом эффективность всех солей кальция одинакова и зависит только от суточной дозы потребления элементарного кальция. Основаниями для выбора препарата кальция должны служить прежде всего качество, удобство применения, стоимость и особенности переносимости. Приём глюконата кальция в качестве донатора кальция не рекомендуется, так как в 1 г соли содержится всего 89 мг элементарного кальция [4].

Recker и соавт. (1996) показали, что у независимо живущих пожилых женщин ежедневный приём 600 мг кальция в течение 4 лет уменьшает риск развития переломов позвонков, особенно у женщин с наличием подобных переломов в анамнезе (в группе плацебо по сравнению с группой лечения риск перелома составил 2,45, 95% ДИ 1,42; 4,20) (уровень доказательности B). Dawson-Hughes и соавт. (1990) продемонстрировали, что у женщин в поздней постменопаузе с низким потреблением пищевого кальция приём цитрата кальция предотвращает потерю костной ткани в позвоночнике. И цитрат, и карбонат предотвращали потерю костной ткани в шейке бедра и предплечье (уровень доказательности B). У женщин в возрасте 61–70 лет без переломов, с нормальной для их возраста и пола МПК приём кальция в дозе 1600 мг/сут в течение 4 лет снижал скорость потери костной ткани проксимального отдела бедра и всего тела, однако частота переломов, в том числе позвонков, не отличалась от группы плацебо (уровень доказательности B) [4, 30].

Соли кальция характеризуются хорошим профилем безопасности. Самые распространённые побочные эффекты — метеоризм и запор — чаще встречаются при приёме карбоната, реже — цитрата. Приём добавок кальция в дозе до 2500 мг/сут в целом не ассоциируется с риском камнеобразования [21, 29, 38]. Лишь в исследованиях Curhan и соавт. [20, 22] добавки кальция у женщин повышали риск камнеобразования на 20%; авторы объяснили это тем, что участники принимали кальций отдельно от приёма пищи. Таким образом, использование препаратов кальция на пустой желудок может увеличить риск образования камней в почках, поэтому для минимизации побочных эффектов и улучшения всасывания препараты кальция следует принимать во время или сразу после еды [30].

В одной из недавних работ были получены данные, что регулярный приём цитрата кальция (1000 мг/сут элементарного кальция) ассоциируется с повышением риска серьёзных сердечно-сосудистых событий у женщин в постменопаузе (уровень доказательности B) [10]. Данных о влиянии других солей кальция на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений нет.

Монотерапия кальцием характеризуется более слабыми клиническими возможностями в профилактике и комплексной терапии остеопороза, чем в комбинации с витамином D [11, 36], поэтому для потенцирования клинического эффекта и улучшения всасывания соли кальция целесообразно сочетать с препаратами витамина D.

Витамин D — жирорастворимый витамин, существующий в двух формах: витамин D_2 (эргокальциферол) — поступает в организм человека путём абсорбции в двенадцатиперстной и тонкой кишке из пищевых продуктов, витамин D_3 (колекальциферол) — образуется в коже из 7-дегидроксихолестерола под воздействием ультрафиолетового излучения. Выработка витамина D_3 зависит от выраженности кожной пигментации, широты расположения региона, продолжительности дня, времени года, погодных условий и от площади кожного покрова, неприкрытого одеждой [4]. Например, в странах, расположенных в северных широтах, зимой большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и в период с октября по март синтез витамина D_3 практически отсутствует [33]. Другой важный источник витамина D — пищевые продукты. Особенно богата витамином D_2 жирная рыба, например сельдь, скумбрия, лосось [33].

Нет доказательств того, что люди до 65 лет, ведущие активный образ жизни, нуждаются в дополнительном приёме витамина D [32]. Однако со старением уменьшается время пребывания на солнце, способность кожи синтезировать витамин D_3, в связи с ослаблением функции почек снижается уровень вырабатывающегося в почках активного метаболита витамина D — $1,25(OH)_2D$, что способствует широкой распространённости дефицита витамина D среди пожилых людей [30]. В частности, данные российских исследований продемонстрировали широкую распространённость дефицита витамина D среди женщин в постменопаузе г. Москвы [5] и пожилых жителей Уральского региона [1]. Поскольку витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма, его хронический недостаток вызывает вторичный гиперпаратиреоидизм и, как следствие, активацию костного метаболизма и быструю потерю костной массы. В связи с этим пациенты старше 65 лет должны получать минимум 400 МЕ витамина D в день, а в тех случаях,

когда имеется вероятность развития дефицита витамина D (пациенты, ведущие малоподвижный образ жизни или не выходящие из дома) или дефицит витамина D подтверждён, рекомендуемая для приёма доза витамина D должна составлять 800 МЕ в день [38]. При этом имеются данные, что приём всего 400 МЕ витамина D и 500 мг кальция у пожилых женщин с тяжёлым дефицитом D в течение 3 мес приводит к нормализации уровня витамина D, ПТГ, маркёров костного метаболизма, а через год — к улучшению общего показателя МПК [27].

Терапия препаратами витамина D в дозировке выше 700 МЕ/сут достоверно снижает риск падений [31], однако нет убедительных данных о влиянии монотерапии витамином D (без добавок кальция) на риск переломов [12]. В то же время выявлена высокая эффективность комбинированного приёма кальция (от 1000 мг/сут) и витамина D (от 700 МЕ/сут) в замедлении скорости потери костной ткани и снижении частоты переломов. Chapuy и соавт. (1994) показали, что у пожилых женщин, проживающих в домах для престарелых, ежедневный приём кальция (1200 мг) и витамина D (800 МЕ) в течение 18 мес уменьшает риск перелома шейки бедра на 43%, всех непозвоночных переломов — на 32% и повышает МПК в проксимальном отделе бедра на 2,7% (против снижения на 4,6% в группе плацебо, $p<0,001$). Этот эффект может быть потерян при прекращении приёма кальция и витамина D (уровень доказательности B) [18]. Трёхлетнее назначение кальция с витамином D (колекальциферола) у постменопаузальных женщин приводило к снижению относительного риска перелома шейки бедра на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,23; 0,99) (уровень доказательности B) [18].

В России было проведено несколько контролируемых исследований по эффективности препаратов кальция и витамина D в профилактике различных форм остеопороза [2, 6]. Наиболее качественным было трёхлетнее многоцентровое контролируемое исследование, включившее 350 женщин старше 45 лет [6]. Получены данные, что применение терапии кальцием (1000 мг/сут) в комбинации с витамином D (400 МЕ/сут) замедляет менопаузальные потери костной массы в позвоночнике и шейке бедра, а также способствует снижению активности щелочной фосфатазы и выраженности болевого синдрома [6].

Данные о сравнительной эффективности витаминов D_2 и D_3 единичны и противоречивы. С одной стороны, имеются доказательства, что при профилактике остеопороза предпочтительно назначение витамина D_3 [4], с другой — в одной из последних работ было показано, что витамин D_2 эффективнее и быстрее повышает уровень 25OHD в сыворотке крови, чем эквивалентные дозы витамина D_3 (уровень доказательности B) [34].

Комбинированная терапия кальцием и витамином D должна быть не только обязательной составляющей профилактики, но и использоваться при лечении установленного остеопороза в сочетании с антирезорбтивными препаратами — бисфосфонатами, ралоксифеном, кальцитонином, стронция ранелатом, ЗГТ [13]. В метаанализе Tang B.M.P. и соавт. (2007) было показано, что терапия кальцием и витамином D оказывает на риск переломов дозозависимый эффект и более эффективны дозировки кальция ≥1200 мг/сут и витамина D ≥800 МЕ (уровень доказательности A) [39], однако при этом высокие дозы кальция и витамина D ассоциируются с повышением риска побочных реакций [36]. Поэтому средние рекомендуемые дозы при лечении пожилых больных остеопорозом составляют для кальция 1000 мг/сут, витамина D — 800 МЕ/сут [4, 13, 38].

Данные об эффективности препаратов кальция и витамина D у женщин в пременопаузе и мужчин единичны. У женщин в пременопаузе показана взаимосвязь между концентрацией 25OHD в сыворотке, с одной стороны, и уровнем ПТГ, риском падений и уровнем МПК — с другой, однако не выявлено взаимосвязи с риском переломов (уровень доказательности A) [19]. Имеются также данные, что у молодых женщин, проходящих службу в военно-морских силах США, приём кальция (2000 мг/сут) и витамина D (800 МЕ/сут) снижает риск стрессовых (травматических) переломов (уровень доказательности B) [32]. У пожилых мужчин употребление в течение 2 лет молока, обогащённого кальцием и витамином D_3, способствует улучшению качественных характеристик костной ткани и замедлению костных потерь (уровень доказательности B) [23, 24].

С целью повышения комплаентности терапии и минимизации затрат предпочтительно назначение комбинированных препаратов кальция и витамина D [36]. Анализ минимизации затрат при приёме препаратов кальция и витамина D, проведённый в России, показал, что наименее затратным при сочетании лекарственных форм, содержащих по отдельности соли кальция и колекальциферол, явился приём таблеток препарата «Витакальцин» (Slovakofarma) с каплями «Витамин D3» (Terpol PF S.A.). Из комбинированных препаратов, содержащих кальций и витамин D3, наименее затратны «Витрум кальциум+D3» (Unipharm) и «Кальций D3 Никомед форте» (Nycomed) [3].

Имеются данные о риске развития гиперкальциемии и гиперкальциурии при приёме витамина D, однако риск камнеобразования не доказан, хотя следует учитывать, что в исследования, как правило, не включались пациенты, имеющие мочекаменную болезнь [26]. Противопоказания для применения препаратов кальция и витамина D — гиперкальциемия и гиперкальциурия (выделение кальция с мочой более 300 мг/сут), которая не

контролируется тиазидами. Большинству женщин добавки кальция и витамина D могут безопасно назначаться на неопределённый срок [30].

В РФ также зарегистрированы композитные препараты, содержащие соли кальция и витамин D в комбинации с комплексом минералов и микроэлементов, а также оссеин-гидроксиапатитный комплекс, в состав которого входит гидроксиапатит и органический оссеин.

В существующих клинических рекомендациях [4, 8, 15, 30, 38] нет данных о самостоятельной роли каких-либо минералов (за исключением кальция) и микроэлементов в профилактике и лечении остеопороза, а также о целесообразности комбинации препаратов кальция и витамина D с дополнительным комплексом минералов и микроэлементов. При дополнительном системном поиске не было найдено исследований об эффективности отдельных минералов (за исключением кальция) и микроэлементов или их комбинаций в профилактике и лечении остеопороза, однако отобрано 2 РКИ, посвящённых эффективности композитных препаратов, содержащих кальций, витамин D и дополнительные минеральные компоненты.

В первом трёхгодичном РКИ по оценке эффективности минерального комплекса (кальций, магний, цинк) в комбинации с витамином D (8 мкг/сут) и витамином K_1 или только минералов и витамина D в сравнении с плацебо с участием 181 здоровой женщины в постменопаузе не было выявлено различий в динамике МПК поясничных позвонков и шейки бедра между группами пациенток, получавших плацебо и минералы в комбинации с витамином D (уровень доказательности B) [14]. Во втором российском мультицентровом РКИ у 334 женщин в постменопаузе с остеопенией в течение 12 мес применялся препарат, содержащий кальций 600 мг, колекальцеферол 200 МЕ, магний 40 мг, цинк 7,5 мг, медь 1 мг, марганец 1,8 мг и бор 250 мг, по 1 драже 2 раза в день. Через 12 мес выявлен позитивный эффект терапии на МПК поясничных позвонков (+1,5%) и в проксимальных отделах бедренной кости (+0,6–0,93%), а также на кальциевый баланс, в отличие от терапии карбонатом кальция (1500 мг) или плацебо (уровень доказательности B) [9].

Не проводилось исследований по сравнению эффективности препаратов, в состав которых входят витамин D, кальций и дополнительные минералы или микроэлементы, с препаратами, содержащими только кальций и витамин D. Таким образом, нет данных о самостоятельной роли отдельных минералов (за исключением кальция) и микроэлементов или их комбинаций в профилактике и лечении остеопороза, а данных об эффективности композитных препаратов, содержащих кальций, другие минералы и витамин D, недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы.

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс содержит в своём составе кальций в форме гидроксиапатита, который вступает как антирезорбтивный агент. В органический компонент препарата — оссеин — входят локальные регуляторы ремоделирования костной ткани (трансформирующий фактор роста бета, инсулиноподобные факторы роста I, II, остеокальцин, коллаген первого типа), которые активизируют процесс костеобразования.

В существующих клинических рекомендациях [4, 8, 15, 30, 31, 38] не содержится сведений об эффективности оссеин-гидроксиапатитного комплекса. В ходе дополнительного поиска было выявлено 7 РКИ, но не обнаружено систематических обзоров или метаанализов, посвящённых данному препарату.

В одном качественном РКИ у женщин в постменопаузе без остеопороза было показано, что использование оссеин-гидроксиапатитного комплекса способствует сохранению МПК в течение 2 лет лечения. Изменения МПК по сравнению с базовыми значениями через 2 года лечения оссеин-гидроксиапатитным комплексом были недостоверны, в то время как в группе, получавшей карбонат кальция, МПК снизилась на 3,7% ($p<0,05$), а в группе плацебо — на 5,6% ($p<0,05$) [16]. В другом РКИ высокого качества у женщин с постменопаузальным остеопорозом оссеин-гидроксиапатитный комплекс был более эффективен по сравнению с карбонатом кальция в отношении предотвращения потери МПК в течение 20 мес лечения [37]. Были также получены данные, что у женщин с остеопенией оссеин-гидроксиапатитный комплекс более эффективен по сравнению с трифосфатом кальция (уровень доказательности B) [7].

Изучение эффективности монотерапии эстрадиолом или оссеин-гидроксиапатитным комплексом по сравнению с их комбинацией у женщин после хирургической менопаузы показало, что МПК повышается как в ходе монотерапии эстрадиолом, так и в ходе монотерапии оссеин-гидроксиапатитным комплексом, причём их сочетание обладает аддитивным эффектом в отношении МПК и повышает её достоверно ($p<0,05$) более выражено, чем при монотерапии любым из препаратов [17].

В ходе длительной гепаринотерапии, назначаемой при беременности для профилактики тромбоэмболических осложнений, может развиться идиопатический генерализованный остеопороз. В данном случае большинство препаратов для лечения остеопороза противопоказано. В одном клиническом испытании была доказана безопасность (отсутствие побочных эффектов) и эффективность (сохранение базового уровня МПК, достоверное ($p<0,05$) по сравнению со снижением МПК в группе без лечения) оссеин-гидроксиапатитного комплекса у беременных женщин, получающих длительную гепаринотерапию [35].

Ещё одно недавнее когортное неконтролируемое исследование, включившее 112 женщин в постменопаузе, показало, что терапия оссеин-гидроксиапатитным комплексом в течение 4 лет в дозировке 1660 мг/сут достоверно повышает МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани в дистальном отделе предплечья. Частота побочных реакций (запор) составила 3,2% (уровень доказательности С) [25].

Одно клиническое испытание посвящено исследованию эффективности оссеин-гидроксиапатитного комплекса у мужчин, у которых остеопороз развился в результате гастрэктомии, проведённой более 30 лет назад [41]. В данном случае не было выявлено никаких положительных эффектов оссеин-гидроксиапатитного комплекса по сравнению с отсутствием лечения.

Качественных РКИ, посвящённых оссеин-гидроксиапатитному комплексу, не обнаружено. Кроме того, не найдено клинических испытаний, в которых изучались бы первичные исходы (влияние данного вида терапии на риск переломов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительный приём кальция в качестве монотерапии и в сочетании с витамином D уменьшает скорость потери костной ткани в различных участках скелета. Монотерапия солями кальция или витамином D менее эффективна в профилактике костных потерь и переломов, чем их комбинация (B)
Комбинированный приём кальция и витамина D снижает частоту переломов любой локализации, включая перелом шейки бедра, у пожилых мужчин и женщин старше 65 лет (A)
Наиболее эффективно применение солей кальция и витамина D у лиц с дефицитом витамина D (C)
У женщин в пременопаузе показана взаимосвязь между концентрацией 25OHD в сыворотке и уровнем ПТГ, риском падений и МПК (A)
Приём препаратов кальция и нативного витамина D не ассоциируется с риском развития камней в почках (B)
Использование оссеин-гидроксиапатитного комплекса у женщин в постменопаузе и беременных с риском развития остеопороза способствует поддержанию и увеличению МПК (B)
Нет доказательств влияния оссеин-гидроксиапатитного комплекса на частоту переломов (D)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Адекватное употребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах, — важная составная часть профилактики и любой схемы лечения остеопороза (A)
В настоящее время нет достаточных оснований для рекомендации комбинированного приёма кальция и витамина D в качестве монотерапии при лечении остеопороза, за исключением мужчин и женщин старше 65 лет, у которых имеются факторы риска гиповитаминоза D (B)
При профилактике и терапии остеопороза более целесообразно использование комбинированной терапии кальцием и витамином D, чем их монотерапии (B)
Суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом остеопороза, а также для принимающих глюкокортикоиды, для людей в возрасте старше 65 лет должна составлять 1000–1500 мг, витамина D — 800 МЕ (D)
Карбонат, трифосфат и цитрат кальция характеризуются одинаковой эффективностью при приёме во время еды и в эквивалентном содержании элементарного кальция. Основаниями для выбора препарата кальция должны служить качество, удобство применения, стоимость и особенности переносимости. Приём глюконата кальция в качестве донатора кальция не рекомендуется (D)
При отсутствии гиперкальциемии препараты кальция и витамина D могут назначаться на неопределённо длительный срок, однако лицам с мочекаменной болезнью лечение препаратами кальция и витамина D необходимо проводить с осторожностью (D)
Для уменьшения риска развития побочных эффектов препараты кальция следует принимать после или во время еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг элементарного кальция (D)
Оссеин-гидроксиапатитный комплекс может быть альтернативой монотерапии препаратами кальция у женщин в постменопаузе и беременных с риском остеопороза (B)

Список литературы

1. Бахтиярова С.А., Лесняк О.М. Дефицит витамина D среди пожилых людей // Общая врачебная практика. — 2004. — № 1. — С. 26–32.

2. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Крюкова И.В. и др. Эффективность применения комбинированной терапии кальцием с высокими и средними

дозами витамина D_3 для профилактики постменопаузального остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 2007. — № 1. — С. 20–24.

3. Лесняк Ю.Ф., Лесняк О.М. Анализ минимизации и эффективности затрат на профилактику остеопороза препаратами кальция и витамина D // Рос. сем. врач. — 2004. — № 1. — С. 22–27.

4. Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации) / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 176 с.

5. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Уровень витамина D в сыворотке крови у женщин в постменопаузе // Сборник тезисов 2-го Российского конгресса по остеопорозу. — 29 сентября—1 октября 2005 г. — Ярославль. — С. 97–98.

6. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Профилактика постменопаузального остеопороза: результаты трёхгодичного наблюдения // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 5. — С. 25–32.

7. Albertazzi P., Steel S.A., Howarth E.M., Purdie D.W. Comparison of the effects of two different types of calcium supplementation on markers of bone metabolism in a postmenopausal osteopenic population with low calcium intake: a double-blind placebo-controlled trial // Climacteric. — 2004. — N 7(1). — P. 33–40.

8. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. — 2003. — Vol. 9. — № 6. — P. 544–564.

9. Benevolenskaia L.I., Toroptsova N.V., Nikitinskaia O.A. et al. Vitrum osteomag in prevention of osteoporosis in postmenopausal women: results of the comparative open multicenter trial // Ter Arkh. — 2004. — № 76(11). — P. 88–93.

10. Bolland M.J., Barber P.A., Doughty R.N. et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized control trial // BMJ published online 15 Jan 2008; doi: 10,1136/bmj.39440,525752.BE.

11. Bonnick S., Broy S., Kaiser F. et al. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density // Curr Med Res Opin. — 2007 Jun. — № 23(6). — P. 1341–1349.

12. 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. — Vol. 92(4). — P. 1415–1423.

13. Boonen S., Vanderschueren D., Haentjens P., Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis — a clinical update // J of Int. Med. — 2006. — № 259. — P. 539–552.

14. Braam L.A., Knapen M.H., Geusens P. et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age // Calcif Tissue Int. — 2003 Jul. — № 73(1). — P. 21–26.

15. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. — 2002. — Vol. 167 (10 suppl). — P. S1–S34.

16. Castelo-Branco C., Pons F., Vicente J.J., Sanjuan A., Vanrell J.A. Preventing postmenopausal bone loss with ossein-hydroxyapatite compounds. Results of a two-year, prospective trial // J. Reprod Med. — 1999. — № 44(7). — P. 601–605.

17. Castelo-Branco C., Martinez de Osaba M.J., Pons F. et al. Ossein-hydroxyapatite compounds for preventing postmenopausal bone loss. Coadjuvant use with hormone replacement therapy // J. Reprod Med. — 1999. — N 44(3). — P. 241–246.

18. Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women // BMJ. — 1994. — № 308. — P. 1081–1082.

19. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health // Eyid Rep Technol Assess (Full Rep). — 2007 Aug. — (158). — P. 1–235.

20. Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E. et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women // Ann Intern Med. — 1997 Apr 1. — N 126(7). — P. 497–504.

21. Curhan G.C., Willett W.C., Knight E.L., Stampfer M.J. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II // Arch Intern Med. — 2004 Apr 26. — № 164(8). — P. 885–891.

22. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones // N. Engl. J. Med. — 1993 Mar 25. — № 328(12). — P. 833–838.

23. Daly R.M., Bass S., Nowson C. Long-term effects of calcium-vitamin-D3-fortified milk on bone geometry and strength in older men // Bone. — 2006 Oct. — № 39(4). — P. 946-953. — Epub 2006 May 24.

24. Daly R.M., Brown M., Bass S., Kukuljan S., Nowson C. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in

older men: a 2-year randomized controlled trial // J. Bone Miner Res. — 2006 Mar. — № 21(3). — P. 397–405. — Epub 2005 Dec 19.

25. Fernadez-Pareja A., Hernandez-Blanco E., Perez-Maceda J.M. et al. Prevention of osteoporosis: four-year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an ossein-hydroxyapatite compound // Clin Drug Investig. — 2007. — № 27(4). — P. 227–232.

26. Gillespie et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures, associated with involutional and postmenopausal osteoporosis // The Cochrane Library. — Issue 2. — 2004.

27. Grados F., Brazier M., Kamel S. et al. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency // Joint Bone Spine. — 2003. — № 70(3). — P. 157.

28. Heller H.J. The role of calcium in the prevention of kidney stones // J. Am. Coll Nutr. — 1999 Oct. — № 18(5 Suppl). — 373S–378S.

29. 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 Jul. — № 322(1). — P. 12–18.

30. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 3rd edition. — July 2004. — www.icsi.org.

31. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2008. — № 19. — P. 399–428.

32. Lappe J., Cullen D., Haynatzki G. et al. Calcium and vitamin D supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits // J. Bone Miner. Res. — 2008. — № 23(5). — P. 741–749.

33. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures // European J. of Clin Investigation. — 1996. — № 26. — P. 436–442

34. Mastaglia S.R., Mautulen C.A., Parisi M.S., Oliveri B. Vitamin D2 dose required to rapidly increase 25OHD levels in osteoporotic women // Eur. J. Clin. Nutr. — 2006 May. — № 60(5). — P. 681–687.

35. Ringe J.D., Keller A. Risk of osteoporosis in long-term heparin therapy of thromboembolic diseases in pregnancy: attempted prevention with ossein-hydroxyapatite // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 1992. — № 52(7). — P. 426–429.

36. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L. et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis // Bone. — 2008. — № 42. — P. 246–249.

37. Ruegsegger P., Keller A., Dambacher M.A. Comparison of the treatment effects of ossein-hydroxyapatite compound and calcium carbonate in osteoporotic females // Osteoporos Int. — 1995. — № 5(1). — P. 30–34.

38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. — June 2003. — www.sign.ac.uk.

39. Tang B.M.P., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. 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-analisis // Lancet. — 2007. — № 370. — P. 657–666.

40. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Men: New Insights after 14 Years of Follow-up // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004 Dec. — № 15(12). — P. 3225–3232.

41. Tovey F.I., Hall M.L., Ell P.J., Hobsley M. Postgastrectomy osteoporosis // Br. J. Surg. — 1991. — № 78(11). — P. 1335–1337.

2.2.8. Активные метаболиты витамина D

В существующих клинических рекомендациях отсутствуют какие-либо данные, указывающие на возможность применения активных метаболитов витамина D (кальцитриола или альфакальцидола) для профилактики как первичного, так и глюкокортикоидного остеопороза. Имеется лишь рекомендация по применению кальцитриола для профилактики потерь МПК после трансплантации органов, при этом измерение МПК рекомендуется проводить каждые 6 мес [1].

Вместе с тем клинических испытаний, изучавших влияние активных метаболитов D на МПК и риск переломов, а также на риск падений было проведено достаточно много. Суммарная оценка эффективности активных метаболитов витамина D представлена как в систематических обзорах Кохрановской библиотеки, так и в нескольких метаанализах.

Систематический обзор, включивший в себя 20 РКИ, опубликованных к 2001 г., свидетельствует об эффективности активных метаболитов витамина D в профилактике переломов. В обзоре показано снижение риска переломов позвонков почти в 2 раза при приёме кальцитриола в дозе 0,5 мкг в день в течение года по сравнению с плацебо (ОР 0,49; 95% ДИ 0,25; 0,95). По сравнению с препаратами кальция кальцитриол в дозе 0,5 мкг в день при приёме в течение 2 лет также оказался более эффективен, снижая риск переломов почти в 2 раза (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26; 0,87),

а через 3 года эффект стал ещё более значительным (ОР 0,28; 95% ДИ 0,15; 0,52). При длительности лечения 3 года наблюдалось также снижение риска периферических переломов, кроме переломов проксимального отдела бедра (ОР 0,45; 95% ДИ 0,22; 0,90) [2].

Проведённый в 2004 г. метаанализ исследований с включением 17 РКИ, посвящённых оценке влияния активных метаболитов витамина D на МПК и риск переломов при первичном остеопорозе, не выявил различий в эффективности альфакальцидола и кальцитриола (p>0,13). Суммарная оценка влияния этих препаратов показала прирост МПК в позвоночнике по сравнению с контролем (ES=0,43; p<0,0001) и не зависела ни от исходных значений МПК, ни от того, получали ли пациенты контрольной группы препараты кальция. Аналогичные данные были получены при изучении влияния активных метаболитов витамина D на риск переломов: суммарная оценка эффективности этих препаратов показала снижение риска переломов любых локализаций по сравнению с контролем почти в 2 раза (ОР 0,52; 95% ДИ 0,46; 0,59). При этом наблюдалось снижение риска переломов как позвонков, так и периферических костей, которое также не зависело от показателей МПК до начала лечения и от того, получали ли пациенты контрольной группы препараты кальция [3].

Данные ещё одного метаанализа [4] также свидетельствуют о том, что приём внутрь кальцитриола (дозы варьируют от 0,25 мкг/сут или 0,5 мкг раз в 2 дня до 0,5 мкг/сут) уменьшает частоту переломов позвоночника у женщин в постменопаузе, однако это сопряжено с увеличением риска развития побочных эффектов.

В связи с тем, что в клинической практике активные метаболиты витамина D чаще всего назначаются при заболеваниях, в комплексной терапии которых используются глюкокортикоиды (диффузные заболевания соединительной ткани, бронхиальная астма, при трансплантации органов, воспалительные заболевания кишечника), этой проблеме было посвящено достаточно много клинических испытаний. При проведении метаанализа было выявлено 54 клинических исследования, в 21 из которых изучалось влияние активных метаболитов витамина D на МПК позвоночника, а в 12 — на переломы позвонков [5]. Суммарная оценка показала положительное влияние активных метаболитов витамина D на МПК позвоночника на фоне длительного приёма глюкокортикоидных препаратов по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием (ES 0,35; 95% ДИ 0,18; 0,52) [3, 5]. В то же время по эффективности активные метаболиты витамина D уступали бисфосфонатам, в частности алендронату (ES=–1,71; –0,36) [5, 6, 7]. Аналогичные данные получены при изучении влияния активных метаболитов витамина D на риск переломов позвонков при глюкокортикоидном остеопорозе: показано снижение их риска в 1,8 раза по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием (ОР 0,56; 95% ДИ 0,34; 0,92), однако по сравнению с бисфосфонатами эффективность активных метаболитов витамина D была ниже (ОР 1,20; 95% ДИ 0,32; 4,55) [5].

Что касается сравнения влияния активных метаболитов витамина D с препаратами нативного витамина D в предупреждении переломов, проведённый в 2005 г. сравнительный метаанализ, включивший 14 исследований по нативному витамину D, 9 — по альфакальцидолу и 10 — по кальцитриолу, показал большую эффективность первых в отношении снижения риска переломов позвонков и периферических костей при первичном остеопорозе (RD=13,4%, 95% ДИ 7,7; 19,8 против RD=6%, 95% ДИ 1; 12, при сравнении между классами препаратов p<0,05). При оценке влияния на МПК в позвоночнике также были получены достоверные преимущества применения группы активных метаболитов (ES=0,43 на фоне использования активных метаболитов против ES=0,21 у нативного витамина D, p<0,05) [8].

Относительно глюкокортикоидного остеопороза показано преимущество активных метаболитов по сравнению с нативным витамином D в снижении риска переломов и потерь МПК. В метаанализе 2005 г. [8] при использовании группы активных метаболитов было отмечено достоверное повышение как МПК в целом (ES=0,38, p<0,05), так и в позвоночнике (ES=0,43, p<0,0001), однако различия с применением нативного витамина D получено не было. Также не было отмечено преимуществ использования активных метаболитов по сравнению с нативным витамином D и при оценке снижения риска переломов. Однако в прямых сравнительных исследованиях были продемонстрированы достоверные различия между двумя классами препаратов по МПК шейки бедра (ES=0,31, p= 0,02) и переломам позвонков (RD=15%, 95%Cl=6,5; 25).

Имеются данные по совместному использованию активных метаболитов витамина D с бисфосфонатами (алендронатом, этидронатом), однако проводившиеся исследования немногочисленны и проводились на очень небольших группах больных. В них было показано преимущество использования комбинации активных метаболитов и бисфосфонатов в виде большего влияния на МПК позвоночника и шейки бедра по сравнению с использованием монотерапии данными препаратами [13–16]. Кроме того, одно исследование демонстрирует преимущество комбинации препаратов перед монотерапией по снижению риска переломов позвонков и периферических переломов, а также и снижение риска падений по сравнению с терапией бисфосфонатами [13].

Целый ряд исследований был проведён в последние годы по оценке влияния активных метаболитов витамина D на снижение риска падений. Метаанализ 2004 г., включивший 10 исследований (10 001 пациент) по оценке использования как нативного витамина D, так и активных метаболитов показал влияние этих препаратов в целом на снижение риска падений на 22% (ОР 0,78, 95% ДИ 0,64; 0,92), ЧБНЛ=15 (95% ДИ 8; 53). При этом эффект не зависел от дополнительного потребления кальция, типа витамина D, длительности терапии, пола [17].

Метаанализ 2008 г., посвящённый сравнению эффективности активных метаболитов и нативного витамина D в отношении снижения риска падений, показал достоверное преимущество использования активных метаболитов (альфакальцидола и кальцитриола): ОР 0,79, 95% ДИ 0,64; 0,96 против ОР 0,94, 95% ДИ 0,87, 1,01 [18].

Исследование по использованию альфакальцидола в дозе 1 мкг/день в течение 3 лет показало, что приём препарата в целом не снижал риск падений (ОР 0,69, 95% ДИ 0,41; 1,16), однако среди лиц, потребляющих более 512 мг/сут кальция, снижение риска падений было достоверным (ОР=0,45, 95% ДИ 0,21; 0,97) [19].

Другое исследование у женщин 65–77 лет [20], в котором использовался кальцитриол в дозе 0,5 мкг/сут, показало снижение числа падений на 36% (95% ДИ -51; -17). При этом у пациенток с клиренсом креатинина <60 мл/мин риск падений снижался на 53% (p=0,0033), а при клиренсе креатинина >60 мл/мин — на 30% (p=0,027).

Связь клиренса креатинина и риска падений на фоне приёма альфакальцидола в дозе 1 мкг/сут показана и в другом исследовании [21]: при клиренсе креатинина менее 65 мл/мин отмечалось достоверное снижение числа пациентов, подверженных падениям (ОР 0,26, 95% ДИ 0,08; 0,80, p=0,019), и снижение числа падений (ОР 0,29, 95% ДИ 0,09; 0,88, p=0,028). У больных с клиренсом креатинина более 65 мл/мин достоверного влияния на падения получено не было.

Частота возникновения ряда побочных эффектов при применении активных метаболитов была показана в метаанализе [22]. Гиперкальциемия отмечалась при сравнении витамина D или метаболитов с плацебо или кальцием (14 исследований, 8035 пациентов, ОР 2,38, 95% ДИ 1,52; 3,71). Риск гиперкальциемии высок при применении кальцитриола (3 исследования, 742 пациента, ОР=14,94, 95% ДИ 2,95; 75,61). Не было отмечено нежелательных явлений при использовании препаратов витамина D со стороны желудочно-кишечного тракта (7 исследований, 10 188 пациентов, ОР 1,03, 95% ДИ 0,79; 1,36) или почек (9 исследований, 10 107 пациентов, ОР 0,80, 95% ДИ 0,34; 1,87).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активные метаболиты витамина D способны замедлять скорость костных потерь при первичном остеопорозе (A)
Активные метаболиты витамина D уменьшают частоту переломов позвонков и периферических переломов (A)
По влиянию активных метаболитов витамина D на снижение риска переломов проксимального отдела бедра данные противоречивы (B)
Активные метаболиты витамина D более эффективны, чем нативный витамин D, по уменьшению потерь МПК и снижению риска позвоночных и внепозвоночных переломов при первичном остеопорозе (A)
Кальцитриол может использоваться для профилактики потерь МПК у пациентов после трансплантации органов (A)
Активные метаболиты витамина D более эффективны, чем нативный витамин D, для снижения риска падений (A)
Снижение риска падений при применении активных метаболитов витамина D больше у лиц с низким клиренсом креатинина (менее 65 мл/мин) (B)
Использование комбинации активных метаболитов с бисфосфонатами (алендронат, этидронат) приводит к увеличению МПК позвоночника и шейки бедра, снижению риска переломов позвонков и периферических переломов и снижению риска падений (C)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) могут применяться при лечении первичного остеопороза, в том числе в составе комбинированной терапии с бисфосфонатами (A)
Длительное использование активных метаболитов витамина D требует контроля кальция крови (D)
Активные метаболиты эффективны для снижения риска падений, особенно у лиц с клиренсом креатинина менее 65 мл/мин (A)
При назначении активных метаболитов необходимо обеспечить поступление кальция не менее 500 мг/сут (D)

Список литературы

1. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline for Patients and Families. July 2006.

2. Gillespie et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures, associated with involutional and postmenopausal osteoporosis // The Cochrane Library. — Issue 2. — 2004.

3. Richy F., Ethgen O., Bruyere O. et al. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate // Osteoporos Int. — 2004 Apr. — № 15(4). — P. 301–310.

4. Papadimitropoulos et al. Meta-Analisis of the Efficacy of Vitamin D Treatment in Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Woman // Endocrine Rewiews. — 2002. — № 23 (4). — P. 560–569.

5. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // Osteoporos Int. — 2004. — № 15(8). — P. 589–602.

6. Sambrook P.N. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium // J. Bone Miner. Res. — 2003 May. — № 18(5). — P. 919–924.

7. De Nijs R.N.J. et al. Alendronate or Alfacalcidol in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // New Engl. J. Med. — 2006. — № 355(7). — P. 675–684.

8. Richy F. et al. Vitamin D Analogs Versus Native Vitamin D in Preventing Bone Loss and Osteoporosis-Related Fractures: A Comparative Meta-analysis // Calcif Tissue Int. — 2005. — № 76. — P. 176–186.

9. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol Int. — 2004. — № 24(2). — P. 63–70.

10. Toopes A. et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation // Kidney Int. — 2004 Feb. — № 65-(2). — P. 705–712.

11. El-Agroudy A.E. et al. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003 Nov. — № 14(11). — P. 2975–2979.

12. De Sevaux R.G. et al. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002 Jun. — № 13 (6). — P. 1608–1614.

13. Ringe J.D. et al. Superiority of combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) // Rheumatol Int. — 2007. — № 27. — P. 425–434.

14. Barone A. et al. Secondary Hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial // J. Am. Geriatr. Soc. — 2007. — № 55(5). — P. 752–757.

15. Malavolta N. et al. Calcitriol and alendronate combination treatment in menopausal women with lowbone mass // Int. J. Tissue React. — 1999. — N 21(2). — P. 51–59.

16. Masud T. et al. Effects of cyclical etidronatecombined with calcitriol versuscyclical ethidronate aloneon spine and femoral neckbone mineral density in postmenopausal osteoporotic women // Ann. Rheum. Dis. — 1998. — № 57. — P. 346–349.

17. Heike A. et al. Effect of Vitamin D on falls. A meta-analysis // JAMA. — 2004. — № 291. — P. 1999–2006.

18. Richy F. et al. Differential effects of D-gormon analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // Calcif. Tissue Int. — 2008. — № 82(2). — P. 102–107.

19. Ducas L. et al. Alfacalcidol Reduces the Number of Fallers in a Community-Dwelling Elderly Population with a Minimum Calcium Intake of More Than 500 mg Daily // JAGS. — 2004. — № 52. — P. 230–236.

20. Gallagher J.C. An Age-Related Decrease in Creatinine Clearance Is Associated with Increase in Number of Falls in Untreated Women But Not in Women Receiving Calcitriol Treatment // J. of Clinical Endocrinology Metab. — 2007. — № 92(1). — P. 51–58.

21. Ducas L. et al. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16(2). — P. 198–203.

22. Avenel A. et al. Vitamin D and Vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis // Cochrane Database Syst Rev. — 2005. — 20 (3). — CD000227.

3. Остеопороз у мужчин

ПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ РИСКА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Особенности патогенеза остеопороза у мужчин и женщин представлены в табл. 3-1 (адаптировано из [1]).

Различия в ремоделировании костной ткани определяют как анатомические особенности кости (больше размер кости и общая костная масса у мужчин по сравнению с женщинами), так и меньшие темпы потери костной ткани у мужчин, что обусловливает большую устойчивость периферических костей к переломам [2]. Определённое значение имеет и меньшая продолжительность жизни у мужчин, что также сказывается на более низкой частоте переломов у них, так как риск переломов и у мужчин, и у женщин повышается экспоненциально с увеличением возраста, и быстрое повышение риска переломов у тех и других наступает примерно в 70 лет [3]. Многочисленные эпидемиологические исследования, в том числе проведённые в России, показывают более низкую частоту переломов шейки бедра и костей предплечья у мужчин по сравнению с женщинами [1, 4]. Вместе с тем известно, что распространённость переломов позвонков у мужчин примерно такая же, как и у женщин [4, 5, 6]. Часто это связывают с тяжёлым физическим трудом или с предшествующей травмой, особенно у относительно молодых мужчин [2, 7]. Подтверждением этому служит и тот факт, что в возрасте старше 65 лет частота новых случаев переломов позвонков у мужчин примерно в 2 раза ниже, чем у женщин [7]. Несмотря на более низкую распространённость переломов, смертность у мужчин после переломов, в том числе после перелома шейки бедра, выше, чем у женщин. Возможно, это связано с тем, что переломы у мужчин происходят на 10 лет позднее, чем у женщин; кроме того, мужчины с данными переломами имеют худшее состояние здоровья, что приводит к развитию осложнений после переломов (уровень С) [3, 8].

Изучение факторов риска показало, что, несмотря на то, что риск переломов хуже изучен у мужчин, чем у женщин, большинство факторов риска, описанных для женщин в постменопаузе, относятся и к мужчинам

Таблица 3-1. Патогенез остеопороза у мужчин и женщин

		Мужчины	Женщины
Периостальное костеобразование		Существенное	Небольшое
Повышение костной резорбции		После 65 лет	После менопаузы
Снижение трабекулярной костной ткани		Медленное, начинается позже, чем у женщин	Быстрое, сразу после менопаузы, затем медленное
Снижение кортикальной кости		Медленное	Медленное
Роль половых гормонов	Эстрогены	Важное значение; замедляют ремоделирование кости, преимущественно резорбцию	Важное значение; замедляют ремоделирование кости, преимущественно резорбцию
	Дефицит эстрогенов	Ассоциируется со снижением МПК	Ассоциируется со снижением МПК
	Уровень эстрадиола	У молодых мужчин ниже, чем у пременопаузальных женщин; у пожилых мужчин ниже, чем у молодых мужчин, но выше чем у женщин в периоде менопаузы	Выше, чем у молодых мужчин; низкий уровень у женщин в периоде менопаузы
	Значение андрогенов	Анаболический эффект; положительное влияние на толщину кортикальной кости; дефицит андрогенов ассоциируется со снижением МПК	Небольшое значение
Темпы снижения половых гормонов		Медленное и постепенное снижение тестостерона	Быстрое снижение эстрогенов после наступления менопаузы

старше 50 лет [2, 9, 10, 11]. У мужчин одним из факторов риска остеопороза считается наличие гипогонадизма (недостаток эстрогенов или тестостерона) длительностью более 5 лет [12]. Так, каждый третий мужчина с остеопорозом в пожилом возрасте имеет низкий уровень тестостерона.

В рекомендациях [2] выделены факторы риска переломов у мужчин, независимые от МПК, которые разделены на основные и дополнительные.

Основные факторы риска переломов у мужчин:

- предшествующие переломы после 40 лет, особенно компрессионные переломы позвонков;
- приём глюкокортикоидов более 3 мес;
- возраст старше 65 лет.

Дополнительные факторы риска переломов у мужчин:

- болезни или состояния, ассоциирующиеся с низкой МПК;
- наследственность: переломы у родителей;
- злоупотребление алкоголем;
- первичный или вторичный гипогонадизм;
- низкая масса тела (ИМТ <20 кг/м^2);
- курение;
- лечение аналогами гонадотропин-релизинг-гормона, применяемыми для лечения опухоли предстательной железы.

Сочетание нескольких факторов риска у одного пациента увеличивает риск остеопороза и переломов. Так, крупное проспективное исследование, проведённое в США среди мужчин, проживающих в интернатах, и включившее 5995 пациентов в возрасте 65 лет и старше, выявило следующие факторы риска возникновения переломов: приём трициклических антидепрессантов, предшествующие переломы в возрасте старше 50 лет, невозможность выполнить прогулочный тест (пройти 2–3 квартала), падения за последние 12 мес, возраст 80 лет и старше, наличие депрессии, снижение МПК в общем показателе бедра. У лиц, имеющих 3 и более перечисленных факторов, риск переломов повышен в 5 раз по сравнению с теми, у кого они отсутствуют [13] (уровень доказательности B).

Особенность остеопороза у мужчин — относительно высокая по сравнению с женщинами частота вторичного остеопороза, который выявляется у 30–60% мужчин [3]. Среди болезней и состояний, вызывающих вторичный остеопороз, часто встречаются следующие [2]: гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, мальабсорбция, гиперкальциурия, гипертиреоз, хронические бронхолёгочные заболевания, опухоли (множественная миелома и метастазы), ревматоидный артрит, печёночная недостаточность.

В связи с высокой частотой вторичного остеопороза мужчинам требуется проведение дифференциальной диагностики между первичным и вторичным остеопорозом. Если при этом не выявляются причины вторичного остеопороза, то у мужчин относительно молодого возраста более вероятен идиопатический остеопороз (средний возраст мужчин с идиопатическим остеопорозом 50,5 лет), который классически проявляется переломами позвонков и может быть связан с нарушением костеобразования и дисфункцией остеобластов. У пожилых мужчин при исключении вторичных причин остеопороз связывают с возрастными изменениями костной ткани и рассматривают как сенильный [3].

Клиническая картина

Клинические проявления остеопороза схожи у мужчин и женщин. Так же как и у женщин, переломы позвонков у мужчин сопровождаются болью, усилением кифоза в грудном отделе позвоночника и снижением роста [2]. В последнее время у мужчин, так же как и у женщин, активно обсуждается вопрос клинической диагностики остеопороза. При этом для выявления лиц с высоким риском переломов широко используется подход с оценкой тех факторов риска, которые вносят значимый и независимый вклад в повышение риска переломов, особенно шейки бедра. К ним относятся предшествующие переломы при низком уровне травмы, переломы бедра у родителей, курение, длительное использование пероральных глюкокортикоидов, злоупотребление алкоголем, ревматоидный артрит и другие причины, вызывающие вторичный остеопороз [11]. Используя компьютерную программу FRAX^{TM}, у мужчин можно рассчитать 10-летнюю вероятность перелома шейки бедра и других типичных переломов, связанных с ОП (см. главу «Диагностика остеопороза и риска переломов на основании абсолютного риска»).

Диагностика

Показания к проведению денситометрии и интерпретация её результатов подробно изложены в разделе «Рентгеновская абсорбциометрия». Согласно информации, имеющейся в этом разделе, основные рекомендации для мужчин следующие.

Оценка МПК показана (адаптировано из [14]):

- мужчинам в возрасте 70 лет и старше;
- мужчинам моложе 70 лет с клиническими факторами риска переломов;
- мужчинам любого возраста:

- с переломами костей при минимальной травме в анамнезе,
- с заболеваниями, влияющими на метаболизм кальция в костной ткани,
- принимающим медикаменты, влияющие на обмен кальция в костной ткани,
- для оценки эффективности антирезорбтивной терапии.

Оценка МПК у мужчин проводится (адаптировано из [14]):

- в возрасте 50 лет и старше предпочтительно по Т-критерию. Для диагностики используют денситометрическую классификацию ВОЗ (показатели Т-критерия в поясничных позвонках (L1–L4), общем показателе для проксимальных отделов бедренных костей или в области шейки бедра −2,5 SD или менее);
- моложе 50 лет предпочтительно по Z-критерию. Заключение о снижении МПК по сравнению с возрастной нормой может быть сделано на основании Z-критерия ниже −2,0 SD. При Z-критерии −2,0 SD и более можно говорить о МПК в пределах возрастной нормы [2].

У мужчин моложе 50 лет диагноз остеопороза не может устанавливаться на основании только данных МПК.

Несмотря на разработанные критерии оценки МПК у мужчин, до конца неизвестна связь между МПК и риском переломов у мужчин и неизвестно, одинаков ли риск переломов у мужчин и женщин при одних и тех же значениях МПК. При оценке денситометрии позвоночника у мужчин следует учитывать, что измерение МПК позвоночника часто бывает завышено из-за дегенеративных заболеваний позвоночника, обызвествления его связочного аппарата, кальцификации стенки брюшной аорты. Исследования не всегда выявляют снижение МПК позвоночника с увеличением возраста или связь между МПК и риском переломов, что может быть связано с дегенеративными болезнями позвоночника, которые часто наблюдаются у пожилых мужчин [3]. Следует отметить, что в большинстве случаев переломы при низком уровне травмы встречаются у мужчин с МПК, не достигающей степени остеопороза. Например, в исследовании, проведённом в Роттердаме, 44% переломов периферических костей у женщин и только 21% у мужчин были у лиц с показателями МПК менее −2,5 по Т-критерию [3]. Это подчёркивает необходимость создания более чувствительных инструментов для выявления мужчин с повышенным риском переломов. Один из таких методов — клиническая оценка риска переломов, о чём было сказано выше. В Канадских рекомендациях [2] к пациентам высокого риска переломов, являющимися кандидатами на лечение, отнесены мужчины с показателями Т-критерия −1,5, если они имеют: 1) переломы периферических костей при низком уровне травмы или переломы позвонков; 2) глюкокортикоидный остеопороз; 3) клинику гипогонадизма.

В вопросе рентгенологической диагностики не изучались различия между мужчинами и женщинами. Возможно, мужчины, так же как и женщины, при наличии остеопоротических деформаций позвонков могут рассматриваться как кандидаты на лечение остеопороза независимо от показателей МПК. Однако следует учитывать, что переломы 1–2 позвонков у мужчин могут быть результатом травмы или тяжёлых физических нагрузок, в то время как множественные переломы позвонков чаще связаны с остеопорозом [2]. Учитывая вероятность у мужчин деформаций позвонков на фоне физических нагрузок и травм, для диагностики остеопороза им следует проводить исследование МПК (уровень D). В соответствии с Канадскими рекомендациями [2] остеопороз у мужчин 50 лет и старше с переломами позвонков диагностируется при показателях Т-критерия −1,5 и меньше, а для возраста меньше 50 лет — при Z-критерии меньше −2,0.

Лабораторной диагностике у мужчин придаётся большое значение, так как у них часты случаи вторичного остеопороза. Лабораторные показатели, требуемые для проведения дифференциального диагноза с вторичным остеопорозом у мужчин [2]: общий анализ крови, кальций крови, белок крови, трансаминазы, креатинин и клиренс креатинина, ЩФ, ТТГ, тестостерон (общий, свободный). Дополнительно, в зависимости от клинической ситуации, могут потребоваться: ПТГ, уровень витамина D в крови, электрофорез белков крови, антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе для диагностики целиакии, суточная кальциурия, свободный кортизол мочи.

Повышение маркёров костного обмена у мужчин, так же как и у женщин, ассоциируется с повышенным риском переломов независимо от МПК [3]. Их исследование может проводиться у мужчин как для диагностики, так и для оценки эффективности лечения.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить трудности диагностики остеопороза у мужчин и отсутствие какого-либо одного одновременно чувствительного и специфического метода диагностики. В большинстве случаев требуется учёт совокупности клинических и инструментальных методов. В постановке диагноза нельзя опираться лишь на показатели денситометрии по критериям ВОЗ. При наличии факторов риска диагноз остеопороза у мужчин устанавливается по Т-критерию −1,5 и меньше, а у мужчин моложе 50 лет — по Z-критерию. При наличии остеопороза лабораторная диагностика показана всем мужчинам в связи с высокой вероятностью вторичного остеопороза.

Профилактика и лечение остеопороза у мужчин

Рекомендации по питанию, физической активности и профилактике падений для мужчин должны основываться на рекомендациях, разработанных для женщин (см. соответствующие разделы). Упражнения с нагрузкой весом тела при исключении прыжков и упражнений со сгибанием позвоночника — основа физических упражнений у мужчин с остеопорозом [3].

По вопросу лечения остеопороза у мужчин рассматривается узкий круг препаратов, так как большинство исследований проводилось с участием только женщин.

В Канадских рекомендациях [2] определены категории мужчин с высоким риском остеопороза, кому следует проводить лечение, а именно:

- мужчины 65 лет и старше с Т-критерием менее −2,5 (в любой области измерения);
- мужчины 50 лет и старше с переломами периферических костей при низком уровне травмы или с переломами позвонков и Т-критерием менее −1,5;
- мужчины любого возраста с глюкокортикоидным остеопорозом и Т-критерием менее −1,5;
- мужчины любого возраста с клиникой гипогонадизма и Т-критерием менее −1,5.

Однако в предложенные рекомендации по лечению не включены мужчины с идиопатическим остеопорозом в возрасте моложе 50 лет, имеющие высокий риск переломов, особенно при наличии переломов позвонков. Вместе с тем в тех же самых рекомендациях мужчины после 40 лет с переломами, особенно с компрессионными переломами позвонков, рассматриваются как пациенты с высоким риском переломов независимо от МПК. Вероятно, такие пациенты также должны быть кандидатами на лечение в связи с высоким риском последующих переломов (уровень D).

В имеющихся клинических рекомендациях нет данных о показаниях к лечению мужчин с остеопорозом (Т-критерий −2,5 и меньше) в возрасте от 50 до 65 лет при отсутствии факторов риска и переломов. Для решения вопроса о лечении таких пациентов следует учитывать, что критерии для постановки диагноза остеопороза не всегда совпадают с показаниями, определяющими начало терапии. Фармакоэкономические расчёты, проведённые в Швеции, показывают экономическую целесообразность лечения мужчин с высоким риском переломов, а именно с переломами при низком уровне травмы и Т-критерием 2,5 и менее, а также мужчин

старше 60 лет с остеопорозом (Т-критерий −2,5 и менее) без переломов [7]. Вероятно, лечение мужчин с остеопорозом (Т-критерий −2,5 и менее) без переломов в возрасте до 60 лет с точки зрения соотношения стоимость/эффективность нецелесообразно. Однако показания, определяющие начало терапии остеопороза у мужчин, в России не разработаны, а данные Швеции следует экстраполировать на другие страны с осторожностью.

Тестостерон. Тестостерон не одобрен FDA для лечения остеопороза, но может быть рекомендован мужчинам с симптомами гипогонадизма при отсутствии противопоказаний [15]. В исследованиях не показано снижения риска переломов при лечении тестостероном, и не было исследований, в которых показанием для назначения тестостерона была бы низкая МПК [2, 15]. Вместе с тем метаанализ плацебо-контролируемых исследований с включением 365 мужчин показал повышение МПК поясничного отдела позвоночника на 8% (95% ДИ 4%; 13%) и недостоверное повышение МПК бедра на 4% (95% ДИ −2%; 9%) [15].

Алендронат. Встречается небольшое число работ по применению алендроната у мужчин с первичным остеопорозом. Вероятно, не существует существенных значимых половых различий его влияния на МПК у мужчин и женщин (уровень С) [16]. У мужчин с первичным остеопорозом наблюдалась высокая терапевтическая эффективность алендроната: прирост МПК в позвоночнике к концу 3-го года исследования составил 8,8%, в шейке бедра 4,2%, его применение позволяло снизить риск переломов позвонков ОШ 0,44 (95% ДИ, 0,23; 0,83) (уровень А), однако его влияние на периферические переломы требует дальнейшего изучения [9, 17, 18, 19].

Терипаратид. Наиболее достоверным исследованием эффективности использования терипаратида для лечения остеопороза у мужчин было рандомизированное, плацебо контролированное исследование Orwoll (2003) [20] длительностью 11 мес с участием 437 мужчин. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: инъекции плацебо (147 чел.), 20 мкг терипаратида (151 чел.) и 40 мкг терипаратида (139 чел.), все принимали препараты кальция (1000 мг/сут) и витамина D (400–1200 ЕД/сут). В исследовании было показано дозозависимое увеличение МПК, измеренное методом DXA. МПК в позвоночнике увеличилась на 5,9% у пациентов, которые получали 20 мкг/сут, и на 9,0% у больных, которым вводили 40 мкг/сут терипаратида. МПК бедренной кости увеличилась на 1,5 и 2,9% соответственно. Не было выявлено изменений МПК в лучевой кости. В исследовании у пациентов, получавших терипаратид, наблюдалось дозозависимое увеличение маркёров как костеобразования, так и костной резорбции, однако увеличение маркёров костеобразования

было достоверно выше. Небольшая длительность исследования не позволила оценить влияние инъекций терипаратида на риск переломов у мужчин. Через 30 мес после прекращения лечения терипаратидом у 279 мужчин была выполнена боковая рентгенография позвоночника. Все пациенты продолжали получать различное лечение остеопороза, вместе с тем у мужчин, ранее получавших инъекции терипаратида, было выявлено снижение частоты переломов позвонков средней тяжести и тяжёлых переломов на 83% (p=0,01) по сравнению с теми, кто получал инъекции плацебо [21]. Терипаратид увеличивает МПК позвоночника и бедренной кости у мужчин с остеопорозом и снижает риск развития переломов тел позвонков (уровень доказательности B). Комбинированное лечение терипаратидом и алендронатом менее эффективно, чем использование только терипаратида как у женщин в постменопаузе, так и у мужчин (уровень доказательности B). Таким образом, терипаратид показан для лечения остеопороза у мужчин (уровень доказательности B).

Кальцитонин. В имеющихся клинических рекомендациях утверждается, что убедительных данных об эффективности кальцитонина при лечении остеопороза у мужчин нет [4, 9, 22–26]. В одном РКИ было отмечено достоверное повышение МПК позвоночника на 4,7% в сравнении с группой плацебо при отсутствии достоверной разницы в МПК бедренной кости, а также снижение уровня маркёров костной резорбции при лечении кальцитонином лосося в течение года мужчин с идиопатическим остеопорозом (уровень доказательности C) [27]. В другом РКИ по применению кальцитонина лосося 200 МЕ/сут и/н в интермиттирующем режиме у 71 мужчины с остеопорозом без переломов позвонков через 18 мес наблюдалось достоверное повышение МПК в позвоночнике (+3,5%) и шейке бедра (+3,2%) в отличие от контроля. При этом выявлена хорошая переносимость и отсутствие выбытия из исследования вследствие побочных реакций (уровень доказательности B) [28]. При лечении остеопороза у мужчин в течение года эффект кальцитонина лосося 200 МЕ и/н в отношении МПК позвоночника (повышение) и проксимального отдела бедра (отсутствие динамики) сопоставим с терапией алендронатом в дозировках 10 мг ежедневно или 10 мг через день (уровень доказательности B) [29]. Таким образом, назальный спрей кальцитонина лосося 200 МЕ/сут в непрерывном или интермиттирующем режиме может применяться у мужчин с остеопорозом с целью замедления скорости костной резорбции и повышения МПК позвоночника (уровень доказательности B).

Препараты кальция и витамина D. Рекомендации по приёму кальция и витамина D применимы как для женщин, так и для мужчин. Адекватное

употребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах, — важная составная часть профилактики и любой схемы лечения остеопороза (уровень доказательности A). Потребность в кальции для мужчин до 50 лет составляет 1000 мг/сут, для мужчин 50 лет и старше 1500 мг/сут (уровень доказательности C). Потребность в витамине D для мужчин составляет 800 МЕ/сут (уровень доказательности A) [2].

Одно клиническое испытание посвящено исследованию эффективности оссеин-гидроксиапатитного комплекса у мужчин, у которых остеопороз развился в результате гастрэктомии, проведённой более 30 лет назад [30]. В данном случае не было выявлено никаких положительных эффектов оссеин-гидроксиапатитного комплекса по сравнению с отсутствием лечения. Качественных РКИ, посвящённых оссеин-гидроксиапатитному комплексу, не обнаружено, и нет данных об эффективности данного препарата в профилактике и лечении остеопороза у мужчин.

Активные метаболиты витамина D. Эффективность активных метаболитов витамина D (кальцитриола или альфакальцидола) оценивалась в исследованиях, проводимых с включением как женщин, так и мужчин. В связи с этим рекомендации по лечению активными метаболитами витамина D применимы к мужчинам (см. раздел «Активные метаболиты витамина D»).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторы риска переломов у мужчин (A):
- предшествующие переломы после 40 лет, особенно компрессионные переломы позвонков;
- приём глюкокортикоидов более 3 мес;
- возраст старше 65 лет;
- болезни или состояния, ассоциирующиеся с низкой МПК;
- наследственность: переломы у родителей;
- злоупотребление алкоголем;
- первичный или вторичный гипогонадизм;
- низкая масса тела (ИМТ<20кг/м^2);
- курение;
- лечение аналогами гонадотропин-релизинг-гормона, применяемыми для лечения опухоли предстательной железы

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) центрального скелета (позвоночника и проксимального отдела бедра) наиболее точно оценивает снижение МПК как у женщин, так и у мужчин (A)

Высокий риск переломов имеют мужчины:
- старше 65 лет и Т-критерием −2,5 и менее (в любой области измерения) (B);
- старше 50 лет с переломами периферических костей при низком уровне травмы или с переломами позвонков и Т-критерием −1,5 и менее (B);
- любого возраста с глюкокортикоидным остеопорозом и Т-критерием −1,5 и менее (B);
- любого возраста с клиникой гипогонадизма и Т-критерием −1,5 и менее (B);
- от 40 до 50 лет с предшествующими переломами при низком уровне травмы и значениями Z-критерия ниже −2,0 (D)

Деформации позвонков, выявленные по рентгенограммам позвоночника, у мужчин могут быть результатом как остеопороза, так и травмы или тяжёлых физических нагрузок (C)

Вторичный остеопороз у мужчин встречается в 30–60% случаев, при этом наиболее часто при следующих заболеваниях и состояниях: гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, мальабсорбция, гиперкальциурия, гипертиреоз, хронические бронхолёгочные заболевания, опухоли (включая миелому и метастазы), ревматоидный артрит, печёночная недостаточность (C)

Адекватное употребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах, — важная составная часть профилактики и любой схемы лечения остеопороза как у женщин, так и у мужчин (A)

У мужчин с первичным остеопорозом на фоне лечения алендронатом наблюдается прирост МПК и снижение риска переломов позвонков (A)

Терипаратид увеличивает МПК позвоночника и бедренной кости у мужчин с остеопорозом и снижает риск развития переломов тел позвонков (B). Комбинированное лечение терипаратидом и алендронатом менее эффективно, чем использование только терипаратида как у женщин в постменопаузе, так и у мужчин (B)

Назальный спрей кальцитонина лосося 200 МЕ/сут в непрерывном или интермиттирующем режиме приводит к замедлению скорости костной резорбции и повышению МПК позвоночника у мужчин (B)

Активные метаболиты витамина D уменьшают частоту переломов позвонков и периферических переломов как у женщин, так и у мужчин (D)

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие у мужчин факторов риска остеопороза и ассоциированных с ним переломов следует учитывать при постановке диагноза остеопороза (A)

2. У мужчин 50 лет и старше диагноз остеопороза устанавливается по двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) при Т-критерии ниже −2,5 SD, а при наличии факторов риска (переломов при низком уровне травмы, клиники гипогонадизма, приёме глюкокортикоидов) при Т-критерии ниже −1,5 SD (B).
У мужчин моложе 50 лет диагноз остеопороза устанавливается по Z-критерию при его значении ниже −2,0 (B).
У мужчин моложе 50 лет диагноз остеопороза не может устанавливаться на основании только данных МПК (B)

3. Как кандидаты на лечение остеопороза должны рассматриваться мужчины с высоким риском переломов, а именно:
- 65 лет и старше и Т-критерием −2,5 и менее (в любой области измерения) (B);
- 50 лет и старше с переломами периферических костей при низком уровне травмы или с переломами позвонков и Т-критерием −1,5 и менее (B);
- любого возраста с глюкокортикоидным остеопорозом и Т-критерием −1,5 и менее (B);
- любого возраста с клиникой гипогонадизма и Т-критерием −1,5 и менее (B);
- от 40 до 50 лет с предшествующими переломами при низком уровне травмы и значениями Z-критерия ниже −2,0 (D)

4. При наличии деформаций позвонков у мужчин рекомендовано подтверждение диагноза остеопороза с помощью DXA (D)

5. Мужчинам с остеопорозом рекомендована лабораторная диагностика для дифференциального диагноза с вторичным остеопорозом, включающая общий анализ крови, кальций крови, белок крови, трансаминазы, креатинин и клиренс креатинина, ЩФ, ТТГ, тестостерон (общий, свободный), а при необходимости и другие показатели (C)

6. Всем мужчинам для профилактики и лечения остеопороза следует рекомендовать приём кальция в виде препаратов или продуктов питания. Для мужчин до 50 лет потребность в кальции составляет 1000 мг/сут, для мужчин 50 лет и старше потребность в кальции — 1500 мг/сут (уровень C). Потребность в витамине D для мужчин составляет 800 МЕ/сут (A)

7. Алендронат показан для лечения остеопороза у мужчин (A)

8. Терипаратид показан для лечения остеопороза у мужчин (B)

9. Назальный спрей кальцитонина лосося 200 МЕ/сут в непрерывном или интермиттирующем режиме может применяться у мужчин с остеопорозом с целью замедления скорости костной резорбции и повышения МПК позвоночника (B)

10. Активные метаболиты витамина D показаны для лечения остеопороза у мужчин. Рекомендации по лечению активными метаболитами витамина D применимы как к женщинам, так и к мужчинам (D)

Список литературы

1. Rochira V., Balestrieri A., Madeo B. et al. Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology // Eur. J. Endocrinol. — 2006 Feb. — № 154(2). — P. 175–185.

2. Aliya A. Khan, Anthony B. Hodsman, Alexandra Papaioannou et al. Management of osteoporosis in men: an update and case example 2007.

3. Binkley N. Osteoporosis in men / Arq Bras Endocrinol Metabol. — 2006 Aug. — № 50(4). — P. 764–774.

4. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации / Под ред. проф. Л.И. Беневоленской и проф. О.М. Лесняк. — М., 2005.

5. O'Neill T.W., Felsenberg D., Varlow J. et al. and the European Osteoporosis Study Group. The Prevalence of Vertebral Deformity in Europen Men and Women: The European Vertebral Osteoporosis Study // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11. — № 7. — P. 1010–1016.

6. Jackson S.A., Tenenhouse A., Robertson L. and the CaMos Study Group. Vertebral Fracture Definition from Population — Based Data: Preliminary Results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos) // Osteoporos. Int. — 2000. — Vol. 11. — P. 680–687.

7. Seeman E., Bianchi G., Khosla S. et al. Bone fragility in men — where are we? // Osteoporos Int. — 2006. — № 17(11). — P. 1577–1583.

8. University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and Treatment. July, 2005.

9. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. — 2002. — № 167 (10 suppl). — P. S1–S34.

10. Amir Qaseem, Vincenza Snow, Paul Shekelle et al. for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians Screening for Osteoporosis in Men: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians // Ann Intern Med. — 2008 May 6. — № 148(9). — P. 680–684.

11. Kanis J.A., Oden A., Johnell O. et al. The use of clinical risk factors 2007 enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women // Osteoporos Int. — 2007 Aug. — № 18(8). — P. 1033–1046.

12. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline for Patients and Families. July 2006.

13. Lewis C.E. et al. Predictors of non-spine fractures in elderly men: the MrOS study // J. Bone Miner. Res. — 2007. — № 22(2). — P. 211–219.

14. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, © Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.

15. Michal J. Tracz, Kostandinos Sideras, Enrique R. Bolona et al. Clinical review: Testosterone Use in Men and Its Effects on Bone Health. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials 2006 // J. Clin Endocrinol Metab. — 2006 Jun. — № 91(6). — P. 2011–2016.

16. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y., Uzawa M. Comparison of the effect of alendronate on lumbar bone mineral density and bone turnover in men and postmenopausal women with osteoporosis // Clin. Rheumatol. — 2007 Feb. — N 26(2). — P. 161–167.

17. Olszynski W.P., Davison K.S., Ioannidis G. et al. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study // Osteoporos Int. — 2006 Feb. — № 17(2). — P. 217–224.

18. Gonnelli S., Cepollaro C., Montagnani A. et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year // Calcif Tissue Int. — 2003. — № 73(2). — P. 133–139.

19. Sawka A.M., Papaioannou A., Adachi J.D. et al. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women // BMC Musculoskelet Disord. — 2005 Jul 11. — № 6. — P. 39.

20. Orwoll E.S., Scheele W.H., Paul S. et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis // J. Bone Mineral Research. — 2003. — Vol. 18. — P. 9–17.

21. Kaufman J.M., Orwoll E., Goemaere S. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy // J. Osteoporosis International. — 2005. — Vol. 16. — P. 510–516.

22. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. — 2003. — Vol. 9. — № 6. — P. 544–564.

23. Chesnut C.H. III, Silverman S., Andriano K. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent RecuOPence of Osteoporotic Fractures Study // Am. J. Med. — 2000. — № 109. — P. 267–276.

24. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 3rd edition. — July 2006. — www.icsi.org.

25. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2008. — № 19. — P. 399–428.

26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. — June 2003. — www.sign.ac.uk.

27. Trovas G.P., Lyritis G.P., Galanos A. et. al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers // J. Bone Miner. Res. — 2002 Mar. — N 17(3). — P. 521–527.

28. Toth E., Csupor E., Meszaros S. et al. The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures--an open label study // Bone. — 2005 Jan. — № 36(1). — P. 47–51.

29. Guven Z., Karadag-Saygi E., Unlu-Ozkan F., Akyuz G. The effects of daily alendronate, daily calcitonin and alendronate every other day on bone mineral density in osteoporotic men // Aging Male. — 2007 Dec. — № 10 (4). — P. 197–201.

30. Tovey F.I., Hall M.L., Ell P.J., Hobsley M. Postgastrectomy osteoporosis // Br. J. Surg. — 1991. — № 78 (11). — P. 1335–1337.

4. Реабилитация пациентов с остеопоротическими переломами позвонков

Переломы позвонков при остеопорозе могут быть безболезненными или проявляться острой или хронической болью в спине. Прогрессирование остеопороза и деформаций позвонков может приводить к усилению грудного кифоза, хронической боли, функциональным ограничениям и снижению качества жизни. Лечение должно быть направлено как на снятие боли, так и на предупреждение прогрессирования остеопороза и, следовательно, на профилактику развития последующих переломов [1].

При острой боли, обусловленной остеопоротическим переломом позвонка, показаны непродолжительный постельный режим, затем периоды отдыха в горизонтальном положении несколько раз в течение дня, регулярное использование традиционных обезболивающих препаратов и миорелаксантов центрального действия. Если рекомендован более длительный постельный режим, то он должен чередоваться с ходьбой или отдыхом в положении сидя (по 30–60 мин несколько раз в течение дня) для избежания снижения МПК и сохранения подвижности позвоночника [2] (уровень доказательности D). Доказано обезболивающее действие кальцитонина лосося у пациентов с недавними переломами позвонков [3–5] (уровень доказательности B). Успешная аналгезия кальцитонином лосося при переломах позвонков позволяет избежать длительной иммобилизации [4, 5] (уровень доказательности B). Необходимо предупреждать и лечить запор. Физиотерапевтические методы (тепло, паравертебральные инъекции, акупунктура, ультразвук, электростимуляция) также могут уменьшать боль, но доказательств их эффективности при переломах позвонков нет, а паравертебральные блокады с ГКС противопоказаны [2] (уровень доказательности D).

При хронической боли достичь адекватного обезболивания сложно. Пациентам с хронической болью показаны анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты центрального действия, физические упражнения, корсеты. Кроме этого, могут использо-

ваться акупунктура и чрескожная электростимуляция (уровень доказательности D). Пациенты с болью в спине часто испытывают депрессию и нарушение сна, что может потребовать психологической помощи и назначения антидепрессантов [1] (уровень доказательности D).

Для реабилитации пациентов с переломами позвонков оправданы хирургические методы лечения, к которым на данный момент относятся вертебропластика и кифопластика [6–11]. Они показаны пациентам с болью в спине, которая не поддаётся лечению консервативными методами, а также пациентам с выраженным изменением осанки. Восстановление формы позвонков приводит не только к уменьшению боли, но и за счёт восстановления биомеханики позвоночника уменьшает риск повторных переломов позвонков в отдалённом периоде [6, 7] (уровень доказательности C). Следует помнить, что окончательное решение о проведении операции принимается хирургами.

Немаловажное значение в реабилитации пациентов с переломами позвонков имеют регулярно выполняемые упражнения (включающие силовые упражнения, упражнения на растяжение и тренировку равновесия, а также ходьбу), которые увеличивают мышечную силу, улучшают координацию движений, уменьшают потребность в анальгетиках, боль в спине и улучшают качество жизни у пациентов с остеопоротическими переломами позвонков [12, 13] (уровень доказательности B). Начинать программу упражнений можно уже спустя 3 мес после перелома позвонков. Важно отметить, что улучшение координации предупреждает падения, а следовательно, новые переломы.

Поддержку спины (корсеты) после переломов лучше использовать как дополнение к общему комплексу мероприятий. Корсеты могут уменьшить боль благодаря ограничению подвижности поражённого отдела позвоночника и тем самым способствовать более раннему восстановлению физической активности [14]. Доказано, что жёсткие корсеты уменьшают болевой синдром у пациентов с недавними переломами позвонков (уровень доказательности A), но назначать их следует на непродолжительное время до 45–60 дней (уровень доказательности D). Полужёсткие корсеты приводят не только к уменьшению боли в спине (уровень доказательности A), но и уменьшают гиперкифозы и улучшают осанку (уровень доказательности C). Постоянного ношения корсета следует избегать (уровень доказательности D) [15]. После перелома позвонков ходьба часто болезненна, особенно у тех, кто не может стоять прямо из-за слабости мышц туловища. Этим пациентам могут быть рекомендованы опорные устройства на колёсах с ручным тормозом, что позволит передвигаться с меньшей болью и предотвратить

новые переломы благодаря выпрямлению спины и уменьшению нагрузки на позвоночник [2, 16]. Снижение роста после переломов позвонков может привести к тому, что нижние ребра начинают соприкасаться с гребнями подвздошных костей, что приводит к боли в боках. Для облегчения боли предлагается использовать специальные мягкие ремни, уменьшающие соприкосновение костных структур [2]. После перелома позвонков важно выработать стереотип движений с сохранением прямой осанки, чтобы снизить риск последующих переломов, уменьшить нагрузку на позвоночник и боль. Движений, в которых повторяются сгибание и ротация позвоночника, следует избегать [2] (уровень доказательности D). В выборе тактики ведения пациентов с переломами позвонков необходимо учитывать, что хронические боли в спине могут быть как из-за переломов, так и из-за изменений в мышечно-связочном аппарате, окружающем позвоночник [2] (уровень доказательности D). Лечение пациентов с переломами позвонков может включать назначение антидепрессантов и психотерапию. Для уменьшения психологических проблем можно использовать группы поддержки, образовательные программы для пациентов и обучение пациентов самоконтролю [2] (уровень доказательности D).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При недавно произошедшем переломе позвонка, вызванном остеопорозом, использование анальгетиков, миорелаксантов, ношение корсета ведут к уменьшению боли в спине и более быстрому восстановлению двигательной активности, что позволяет избежать снижения МПК и сохранить подвижность позвоночника (D)
Жёсткие и полужёсткие корсеты снижают выраженность болевого синдрома после перелома позвонка (A). Длительное ношение корсета может привести к слабости мышц спины и, как следствие, к плохим отдалённым результатам (D)
Кальцитонин лосося уменьшает боль в спине, вызванную недавними переломами позвонков, и позволяет избежать длительной иммобилизации (A)
Физиотерапевтические методы (тепло, паравертебральные инъекции, акупунктура, ультразвук, электростимуляция) также могут уменьшать боль, но доказательств их эффективности при переломах позвонков нет (D)

Мануальная терапия при остеопорозе позвоночника противопоказана в связи с высоким риском переломов позвонков (D)
Регулярно выполняемые упражнения (включающие силовые упражнения, тренировку равновесия, упражнения на растяжение и ходьбу) уменьшают боль в спине и потребность в анальгетиках, а также позволяют улучшить качество жизни, координацию движений и мышечную силу у пациентов с переломами позвонков (B)
У пациентов с хронической болью в спине кифопластика и вертеброплатика уменьшают болевой синдром и риск последующих переломов (C)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Основные мероприятия при недавно произошедшем переломе позвонка включают использование анальгетиков, миорелаксантов, ношение корсета, предупреждение и лечение запора. При условии хорошего обезболивания рекомендовано более раннее восстановление двигательной активности (D)
При недавно произошедшем переломе позвонка для уменьшения боли и укорочения срока иммобилизации рекомендовано использование кальцитонина лосося (A)
Мануальная терапия пациентам с остеопорозом позвоночника противопоказана (D)
Поддержку спины (корсеты) после переломов лучше использовать как временное дополнение к общему комплексу мероприятий для уменьшения боли и для более раннего восстановления физической активности (A). Длительного ношения корсета следует избегать (D)
После перелома позвонков важно выработать стереотип движений с сохранением прямой осанки и исключением сгибания и ротации позвоночника (D)
Через 3 мес после перелома позвонков необходимо начать регулярные упражнения, включающие упражнения для укрепления мышц передней брюшной стенки, силовые упражнения для мышц верхних и нижних конечностей, тренировку равновесия и ходьбу (B)
У пациентов с хронической болью в спине возможно применение кифопластики и вертеброплатики для уменьшения болевого синдрома, коррекции осанки и уменьшения риска последующих переломов (C)

Список литературы

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. — June 2003. — www.sign.ac.uk.
2. Bonner F.J. Jr, Sinaki M., Grabois M. et al. Health professional's guide to rehabilitation of the patient with osteoporosis // Osteoporos Int. — 2003. — 14 (Suppl 2). — P. 1–22.
3. Lyritis G.P., Tsakalakos N., Magiasis B. et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study // Calcif Tissue Int. — 1991. — № 49 (6). — P. 369–372.
4. Lyritis G.P., Paspati I., Karachalios T. et al. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study // Acta Orthop Scand. Suppl. — 1997. — № 275. — P. 112–114.
5. Lyritis G.P., Ioannidis G.V., Karachalios T. et al. Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study // Clin. J. Pain. — 1999. — № 15(4). — P. 284–289.
6. Grafe I.A., Da Fonseca K., Hillmeier J. et al. Reduction of pain and fracture incidence after kyphoplasty: 1-year outcomes of a prospective controlled trial of patients with primary osteoporosis // Osteoporos Int. — 2005 Dec. — № 16(12). — P. 2005–2012.
7. Voormolen M.H., Mali W.P., Lohle P.N. et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study // AJNR Am. J. Neuroradiol. — 2007 Mar. — № 28(3). — P. 555–560.
8. Kawanishi M., Itoh Y., Satoh D. et al. Percutaneous vertebroplasty for vertebral compression fracture // No Shinkei Geka. — 2006 Aug. — № 34 (8). — P. 793–799.
9. Do H.M., Kim B.S., Marcellus M.L. et al. Prospective analysis of clinical outcomes after percutaneous vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral body fractures // AJNR Am. J. Neuroradiol. — 2005 Aug. — № 26(7). — P. 1623–1628.
10. Yang X.J., Wu Z.X., Lin X. et al. Treatment of severe vertebral compressive fractures in the elderly with percutaneous vertebroplasty // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. — 2005 Feb. — № 27 (1). — P. 38–41.

11. Becker S., Garoscio M., Meissner J. et al. Is there an indication for prophylactic balloon kyphoplasty? A pilot study // Clin Orthop Relat Res. — 2007 May. — № 458. — P. 83–89.

12. Papaioannou A., Adachi J.D., Winegard K. et al. Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures // Osteoporos Int. — 2003. — № 14 (8). — P. 677–682.

13. Malmros B., Mortensen L., Jensen M.B., Charles P. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis // Osteoporos Int. — 1998. — № 8(3). — 215–221.

14. Sinaki M. Musculoskeletal challenges of osteoporosis // Aging (Milano). — 1998. — № 10 (3). — P. 249–262.

15. Bonaiuti D., Arioli G., Diana G. PubMed SIMFER Rehabilitation treatment Guidelines in postmenopausal and senile Osteoporosis // EURA MEDICOPHYS. — 2005. — № 41. — P. 315–337.

16. Scharla S. Rehabilitation after osteoporosis-induced fracture. Getting your patient quickly back on her feet // MMW Fortschr Med. — 2002. — № 144 (21). — P. 34–36, 38.

5. Глюкокортикоидный остеопороз

Глюкокортикоиды (ГК) широко используются в трансплантологии, онкологии, а также при лечении больных бронхолёгочными, ревматическими, эндокринными и кожными заболеваниями. Эпидемиологические данные по частоте назначения и приёму ГК в России не найдены. По данным зарубежных исследований, частота применения системных ГК (СГК) (пероральных и парентеральных) не различается у мужчин и женщин, но увеличивается с возрастом. При метаанализе проспективных популяционных исследований, проведённых в различных странах мира, доля лиц, когда-нибудь в жизни принимавших СГК, составляет 3% в возрасте 30 лет, но 5,2% — в возрасте 80 лет [1]. При анализе баз данных врачей общей практики Великобритании установлено, что 0,5% популяции в целом постоянно принимают СГК длительностью более 3 мес, а в возрастной группе 55 лет и старше — 1,4% [2].

Применение СГК считается одним из наиболее сильных факторов риска остеопороза (ОП) и переломов (уровень доказательности А). В связи с широким использованием этих препаратов глюкокортикоидный остеопороз (ГК-ОП) — основная форма вторичного остеопороза. Факторы, увеличивающие риск переломов, — потеря костной массы, нарушения костной архитектоники, миопатия, а также влияние основного заболевания, по поводу которого назначены СГК.

Клиническая оценка

Клиническая оценка ГК-ОП включает изучение данных анамнеза и факторов риска, особенностей и характера течения основного заболевания, по поводу которого назначены СГК, прогноза в отношении длительности приёма препарата и предполагаемой дозы. При осмотре пациента следует обратить внимание на снижение роста на 2,5 см и более в год, появление грудного кифоза, которые могут быть связаны с компрессионными переломами позвонков. Больные часто предъявляют жалобы на боли, появление чувства «усталости» в спине в положении сидя или стоя.

Изменения минеральной плотности кости

Для измерения минеральной плотности кости (МПК) у больных, принимающих СГК, рекомендована только двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (уровень доказательности А).

Терапия СГК приводит к быстрой потере костной массы (уровень доказательности А). Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в первый год терапии. В поясничном отделе позвоночника костная масса может уменьшиться на 30% за первые 6 мес лечения. Более высокая по сравнению с физиологической скорость снижения МПК отмечается в течение всего периода лечения ГК [3, 4]. В процесс вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная костная ткань [5, 6]. Метаанализ, объединивший 66 исследований МПК у 2891 больного с ГК-ОП, показал, что потеря костной массы превышает ожидаемую по возрасту и полу в поясничном отделе позвоночника и бедре на 11%, а в дистальном отделе предплечья на 12% [7]. В ряде исследований установлено, что после прекращения приёма СГК потеря костной массы частично обратима [7–9] (уровень доказательности В).

Переломы

Для мужчин и женщин, получающих СГК, относительный риск переломов выше, чем в популяции (уровень доказательности А). Переломы костей скелета имеют различную локализацию (позвонки, проксимальный отдел бедра, кости таза, предплечья, рёбра, трубчатые кости). Переломы позвонков, как правило, протекают бессимптомно. По данным публикаций 1980–1990 гг., переломы наблюдаются у 30–50% больных, принимающих высокие дозы СГК [10, 11, 12].

В первом популяционном исследовании у больных ревматоидным артритом, принимающих СГК, риск переломов бедра, дистального отдела предплечья и проксимального отдела плечевой кости был почти в 2 раза выше, чем у больных, не получающих СГК [13]. В дальнейшем исследование «случай–контроль» в Великобритании подтвердило, что использование СГК удваивает риск переломов бедра [14]. Наиболее детальный анализ был проведён в ретроспективном когортном исследовании в Великобритании, включившем 244 235 больных, принимающих СГК, и такое же число лиц контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу [15]. Полученные данные сравнимы с результатами метаанализа 23 исследований, оценивавших в качестве клинических исходов переломы у больных, получавших СГК в дозе 5 мг/сут и более в преднизолоновом эквиваленте. Относительный риск переломов любой локализации составил 1,91 (95% ДИ 1,68; 2,15), перелома бедра — 2,01 (95% ДИ 1,74; 2,29), позвонков — 2,86 (95% ДИ 2,56; 3,16), костей предплечья — 1,13 (95% ДИ 0,66; 1,59) по сравнению с лицами того же возраста и пола, не принимающими СГК [16] (уровень доказательности А). Приблизительно такие же результаты были получены в крупном ретроспективном когортном исследовании, проведённом в США [17].

Риск развития переломов резко увеличивается сразу после начала терапии СГК и также резко снижается после её прекращения [15, 16], оставаясь, тем не менее, выше популяционного [18] (уровень доказательности А).

Взаимосвязь между минеральной плотностью кости и риском переломов

Установлена тесная взаимосвязь между снижением МПК и повышением риска переломов при приёме СГК. В ряде исследований, выполненных на различных популяциях, было отмечено увеличение риска переломов при терапии СГК у больных с нормальной или незначительно сниженной МПК, что может быть обусловлено воздействием ГК на качество кости [19–24]. В метаанализе, объединившем 7 больших популяционных исследований и включившем 5704 мужчин и 12 253 женщин, терапия СГК ассоциировалась со значительным повышением риска переломов независимо от МПК [25] (уровень доказательности В).

Установлено, что ГК-индуцированные переломы возникают при значениях МПК более высоких, чем переломы у пациентов с постменопаузальным или сенильным остеопорозом [26] (уровень доказательности В). При сравнении результатов годичного наблюдения групп плацебо из различных РКИ [27–30] было замечено, что у больных, принимавших СГК, частота возникновения переломов выше, несмотря на более молодой возраст и более высокие показатели МПК (Т-критерий −1,2) по сравнению с женщинами с постменопаузальным ОП (Т-критерий от 2,4 до 2,8). По данным исследования [31] и метаанализа [8], при одинаковых показателях МПК риск развития переломов у больных ГК-ОП выше, чем при постменопаузальном остеопорозе (уровень доказательности А).

Нет единого мнения в отношении порогового значения МПК, при котором необходимо назначение лечебных мероприятий при ГК-ОП. Так, по мнению экспертов Королевского колледжа врачей (Великобритания), рекомендуется использовать значение Т-критерия −1,5 [32], тогда как Американский колледж ревматологов рекомендует значение −1 [33]. Необходима также оценка других факторов риска развития переломов.

Взаимосвязь длительности терапии и суточной дозы системных глюкокортикоидов с переломами

Результаты метаанализа [8] и крупного когортного ретроспективного исследования [17] свидетельствуют о том, что риск развития переломов определяется как суточной дозой, так и длительностью постоянного приёма СГК (уровень доказательности А). По данным большого числа исследований [6, 8, 31, 34–39], установлено, что постоянный приём СГК уже в течение 3 мес может привести к повышению риска переломов (уровень доказательности В).

В отношении суточной дозы ГК установлена дозозависимость: чем выше доза СГК, тем больше риск развития переломов. Наиболее высокий риск имеют больные, принимающие СГК в дозе 7,5 мг/сут и более в преднизолоновом эквиваленте (уровень доказательности А). Эта суточная доза ранее считалась определяющей в решении вопроса о необходимости проведения диагностических и лечебных мероприятий. Однако данные недавно проведённых исследований показали, что приём суточных доз менее 7,5 мг в эквиваленте к преднизолону также сопровождается увеличением риска развития переломов. Результаты метаанализа 66 работ по изучению МПК и 23 работ по исследованию риска возникновения переломов подтвердили факт снижения МПК и увеличение риска развития переломов у пациентов, длительно (более 3 мес) принимающих СГК в дозе >5 мг/кг в эквиваленте к преднизолону [8]. По данным крупного ретроспективного когортного исследования в Великобритании (244 235 пациентов, получавших СГК, и 244 235 лиц контрольной группы того же возраста, пола и типа работы), относительный риск перелома шейки бедра по сравнению с контролем при дозе менее 2,5 мг/сут составил 0,99 (95% ДИ 0,82; 1,2), 2,5–7,5 г/сут — 1,77 (95% ДИ 1,55; 2,02), 7,5 мг/сут и более — 2,27 (95% ДИ 1,94; 2,66). Для переломов позвонков риск составил 1,55 (95% ДИ 1,2; 2,01), 2,59 (95% ДИ 2,16; 3,10), 5,18 (95% ДИ 4,25; 6,31) соответственно [9]. Увеличение риска переломов даже при дозе 2,5–7,5 мг/сут показывает, что не существует «безопасной» дозы СГК [9], и указывает на необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий у больных на любой дозе ГК одновременно с назначением СГК на срок более 3 мес (уровень доказательности А).

Короткие курсы системных глюкокортикоидов

Риск переломов увеличивается при частых коротких курсах СГК (уровень доказательности В). В исследовании детей 7–14 лет было установлено, что при использовании 4 коротких курсов и более (средняя

продолжительность курса 6,4 дня, медиана — 5 дней) риск переломов различной локализации увеличивается на 32%, а риск переломов шейки бедра — в 2 раза [40]. По данным крупного ретроспективного когортного исследования (191 752 пациента) [41] риск развития остеопоротических переломов при интермиттирующем приёме возрастает с увеличением суммарной дозы (дозы, полученной за весь период лечения). При одинаковых суточных дозах СГК (15 мг и более) риск остеопоротических переломов увеличивался в 1,32 (95% ДИ 1,10; 1,58), 1,85 (95% ДИ 1,45; 2,37), 3,00 (95% ДИ 2,3; 3,91) раза при суммарных дозах <1 г, 1–5 г, >5 г в преднизолоновом эквиваленте соответственно. Значимое увеличение риска определено у больных, которым было проведено более 4 коротких курсов СГК (1,51, 95% ДИ 1,19; 1,92).

Ингаляционные глюкокортикоиды

По безопасности ингаляционные ГК (ИГК) значительно превышают СГК (уровень доказательности А). Применение ИГК снижает потребность в курсах терапии СГК (уровень доказательности А). При лечении высокими дозами ИГК отмечено изменение уровня костных маркёров, снижение МПК и умеренное увеличение риска переломов, однако неясно, связано ли это с применением ИГК или обусловлено тяжёлым течением хронических бронхообструктивных заболеваний: бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), требующих назначения высоких доз ИГК (уровень доказательности В). Не доказано также, что риск ОП имеют больные, принимающие низкие и средние дозы ИГК.

По данным систематического обзора Кокрановской электронной библиотеки [42], у больных астмой и ХОБЛ с лёгким течением ингаляционный приём до 2200 мкг беклометазона дипропионата или будесонида, 1100 флютиказона пропионата в течение 2–3 лет не приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов. При приёме высоких доз отмечается изменение маркёров костного обмена, но не изменение МПК и появление переломов. Указывается на необходимость длительных проспективных исследований для оценки эффекта обычных и высоких доз ИГК. Большинство имеющихся на текущий момент данных о негативном действии ИГК на МПК и переломы получено из одномоментных исследований и исследований «случай–контроль». В 3 больших исследованиях показано дозозависимое снижение МПК у больных, принимающих ИГК [43–45]. В 2003 г. опубликован метаанализ 11 контролируемых исследований у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ [46]. Суммируя данные проспективных и ретроспективных

когортных, а также одномоментных исследований, было определено снижение МПК позвоночника и проксимального отдела бедра у больных, принимающих высокие дозы ИГК.

Выполнено несколько крупных исследований по оценке риска переломов у больных, принимающих ИГК. Исследование «случай–контроль» у пациентов с ХОБЛ (средний возраст 62,7 лет) включило 1708 больных с периферическими переломами, контрольную группу составили 6817 чел. При приёме высоких доз ИГК (>700 мкг/сут) выявлено увеличение риска переломов (ОШ 1,68, 95% ДИ 1,1; 2,57) [47].

По данным исследования случай–контроль Suissa и соавт. [48] (9624 чел. с переломами бедра и верхних конечностей и 191 622 чел. контрольной группы), у пациентов (средний возраст 81 год) риск переломов верхних конечностей возрастал на 12% с каждым увеличением дозы ИГК на 1000 мкг/сут. Относительный риск переломов шейки бедра увеличивался на 61% только при использовании в течение 8 лет дозы свыше 2000 мкг/сут. Аналогичное исследование (16 341 случаев переломов шейки бедра, 28 889 лиц контрольной группы того же возраста и пола, средний возраст 79 лет) было проведено Hubbard и соавт. [49] у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Применение ИГК сопровождалось небольшим дозозависимым увеличением риска переломов шейки бедра на 26%, которое снижалось после поправки на количество ежегодных коротких курсов СГК (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,10; 1,28). По признанию авторов, они не обладали информацией о респираторной функции, степени физической активности, предшествующей терапии СГК, и не исключали, что эти факторы могли повлиять на полученные результаты.

Данные предыдущего исследования были подтверждены de Vries F. и соавт. [50] в большом исследовании «случай–контроль» (108 754 взрослых больных с переломами и столько же лиц контрольной группы). Однако после дополнительной поправки на показатели тяжести основного заболевания (обострения, оксигенотерапия, бактериальные инфекции, использование СГК, низкий ИМТ, наличие сопутствующих заболеваний и т.д.) риск остеопоротических переломов у пациентов, использующих ИГК, стал статистически сравним с риском у больных, не принимающих эти препараты (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,97; 1,11). Значимое повышение риска отмечено только в группе пациентов, получающих высокие дозы ИГК (>1600 мкг/сут в эквиваленте к беклометазону) в сочетании с пероральными ГК: для остеопоротических переломов — 1,79 (95% ДИ 1,40; 2,29), переломов бедра — 1,77 (95% ДИ 0,91; 3,46), позвонков — 3,78 (95% ДИ 1,97; 7,97). При приёме высоких ИГК без пероральных ГК повышение риска не было значимым (1,19, 95% ДИ 0,96; 1,47).

В 2001 г. в популяционном ретроспективном когортном исследовании Van Staa и соавт. [51] сравнили относительный риск переломов у 170 818 больных, принимающих ингаляционные ГК, 108 786 пациентов, получающих только бронхорасширяющие препараты, и 170 818 лиц контрольной группы (средний возраст 45–49 лет). Относительный риск переломов позвонков, шейки бедра и переломов другой локализации в основной группе по сравнению с контролем составил 1,51, 1,22 и 1,15 соответственно. Однако отсутствовала разница между группами, принимающими ингаляционные ГК и только бронхорасширяющие препараты. По заключению авторов исследования, больные, принимающие ИГК, имеют больший риск развития переломов, но он может быть связан с влиянием основного заболевания — бронхиальной астмы. Оказалось, что негативное влияние ИГК, нарастающее с используемой дозой, исчезало при учёте параметров тяжести заболевания.

Профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза

Вопрос о проведении профилактических или лечебных мероприятий должен быть рассмотрен одновременно с назначением длительной (более 3 мес) терапии СГК (уровень доказательности А).

Профилактика ОП, индуцированного приёмом ГК, направлена в первую очередь на рациональное лечение основного заболевания, на предотвращение потери костной массы у пациентов с остеопенией или с нормальной МПК. Основная задача профилактики — улучшение качества жизни пациентов, предотвращение риска переломов костей скелета. При ведении больных рекомендовано использовать ГК для местного введения (ингаляционных, для наружного применения и т.д.). У больных, принимающих СГК, следует применять минимальные терапевтически эффективные дозы и при возможности снижать их вплоть до полной отмены.

При ГК-ОП термин «профилактика» обозначает предотвращение потерь МПК у пациентов с остеопенией или с нормальными значениями МПК, начинающих терапию СГК (первичная профилактика). Предотвращение дальнейшей костной потери и переломов у пациентов с низкой МПК и/или наличием переломов в анамнезе на фоне проводимой терапии СГК следует рассматривать как вторичную профилактику ОП или лечение.

Рекомендации по профилактике включают адекватное потребление кальция и витамина D, регулярные физические упражнения, профи-

лактику падений, ограничение потребления алкоголя, отказ от курения (уровень доказательности D). Доказана эффективность различных агентов при профилактике и лечении ГК-ОП, однако уровень доказательности их активности ниже, чем при постменопаузальном ОП, а перечень препаратов, зарегистрированных для лечения ГК-ОП, значительно меньше. У большинства препаратов продемонстрировано влияние на МПК. Снижение риска переломов доказано при применении некоторых бисфосфонатов (ризендронат и алендронат). Отсутствуют доказательства о влиянии какого-либо лекарственного препарата на снижение риска невертебральных переломов, предотвращение риска переломов бедра.

Бисфосфонаты

Для лечения и профилактики ГК-ОП в нашей стране применяется алендронат из группы азотсодержащих бисфосфонатов, за рубежом — ризендронат и этидронат.

Алендронат

Алендронат — препарат первой линии профилактики и лечения ГК-ОП. Назначение алендроната в дозе 5 и 10 мг/сут по сравнению с плацебо позволяет увеличить минеральную плотность позвоночника, большого вертела и шейки бедра [52–54] (уровень доказательности А). Препарат эффективен при назначении женщинам как до, так и после наступления менопаузы, а также мужчинам. Алендронат оказался эффективен при профилактике и лечении ГК-ОП, позволил снизить риск возникновения переломов позвонков [54] (уровень доказательности В).

Принципиальные доказательства эффективности алендроната в дозе 5–10 мг/сут получены в РКИ с плацебо-контролем, в котором мужчины и женщины (n=477) с вновь назначенными СГК (34%) либо с СГК-терапией, продолжающейся более 4 мес (66%), находились под наблюдением более 48 нед. Значение МПК в поясничном отделе позвоночника увеличилось на 2,1 и 2,95% соответственно в группах, получавших 5 и 10 мг алендроната, и уменьшилось на 0,4% в группе плацебо. Все пациенты получали дополнительно 1000 мг/сут кальция и 250–500 МЕ витамина D. Похожие изменения были продемонстрированы в шейке бедра. Положительные эффекты лечения были статистически достоверны в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра. Отмечено, что в группе алендроната новых переломов позвонков за период наблюдения

возникло меньше, чем в группе плацебо (2,3 и 3,7% соответственно), однако эти различия статистически не достоверны [55]. В последующие 12 мес наблюдения за 208 пациентами показана эффективность терапии алендронатом в течение второго года. Через 2 года наблюдения МПК в поясничном отделе позвоночника увеличилась на 2,8, 3,8, 3,7% соответственно в группах, принимавших 5, 10 мг 2 года и 2,5 мг в первый год и 10 мг во второй. В группе плацебо потеря МПК составила −0,8% [54]. Доказано значительное уменьшение числа новых переломов позвонков в группе алендроната (0,7%) по сравнению с группой плацебо (6,8%; p=0,026).

В 2003 г. было проведено рандомизированное, многоцентровое открытое сравнительное исследование [56] эффективности алендроната, кальцитриола и эргокальциферола (на фоне приёма карбоната кальция всеми пациентами в дозе 600 мг/сут) при первичной и вторичной профилактике ГК-ОП. Под наблюдением в течение 2 лет находились 134 женщины и 61 мужчина. Авторами доказано, что у пациентов, принимавших алендронат 10 мг/сут, МПК поясничного отдела позвоночника увеличилась на 5,9% по сравнению с пациентами, принимавшими кальцитриол 0,5–0,75 мкг/сут (−0,7%) и эргокальциферол 30 000 ЕД/нед (−0,5%) (p<0,001). В шейке бедра через 2 года МПК увеличилась на 0,9% в группе терапии алендронатом, уменьшилась на 3,2% в группе эргокальциферола и 2,2% в группе кальцитриола. За 2 года наблюдения не развилось новых переломов позвонков в группе алендроната (0 из 64 чел.). У 6 из 66 больных в группе кальцитриола и у 1 из 61 в группе эргокальциферола возникли новые переломы, однако различия между группами не были статистически достоверны.

В РКИ Lau E.M. и соавт. [57] подтверждена эффективность алендроната по сравнению с плацебо у пациентов, получавших ИГК в дозе от 800 до 1600 мкг/сут. Дополнительно все пациенты принимали кальция карбонат 500 мг/сут. Динамика МПК поясничного отдела позвоночника в группе алендроната составила +2,99%, в группе плацебо −0,8% (p<0,001), а в шейке бедра — +0,97% и +0,51% соответственно (p< 0,05).

Проведены исследования эффективности алендроната по сравнению с альфакальцидолом или кальцитонином лосося.

По данным РКИ de Nijs R.N. и соавт. [58], у больных, недавно начавших терапию СГК (суточная доза − 7,5 мг в преднизолоновом эквиваленте) по поводу ревматических заболеваний (n=163), отмечено повышение МПК поясничного отдела позвоночника через 18 мес в группе лечения алендроната (+2,1%, 95% ДИ 1,1; 3,1), но снижение в группе альфакальцидола (−1,9%, 95% ДИ −3,1; −0,7). Средняя разница МПК поясничного

отдела позвоночника между группами по окончании лечения составила 4% (95% ДИ 2,4; 5,5) (p<0,001) (уровень доказательности B). Несмотря на то, что новые деформации позвонков были выявлены у 3 пациентов группы алендроната и 8 — группы альфакальцидола, разница не была достоверной (hazard ratio 0,4, 95% ДИ 0,1; 0,4).

В РКИ Tascioglu F. и соавт. [59] оценивался эффект алендроната 10 мг/сут и кальцитонина лосося 200 МЕ/сут у 55 женщин в постменопаузе с остеопорозом, принимающих низкие дозы СГК по поводу ревматоидного артрита. Все больные получали ежедневно кальций 1000 мг и витамин D 400 МЕ. Через 2 года лечения в группе алендроната увеличение МПК позвоночника, шейки бедра и вертела составило 4,34% (p<0,001), 2,52% (p<0,05), 1,29% (p<0,05) соответственно. В группе кальцитонина через 2 года лечения наблюдалось увеличение МПК позвоночника 1,75% (p<0,05), но снижение МПК шейки бедра (−3,76%, p<0,01) и незначительное снижение МПК большого вертела (−0,81%). При лечении алендронатом, но не кальцитонином лосося определено значимое снижение уровня костных биомаркёров (деоксипиридинолина мочи, костной щелочной фосфатазы и остеокальцина сыворотки). При сравнении групп после лечения определены значимые различия МПК шейки бедра и вертела (p<0,001 и p<0,05 соответственно), уровней деоксипиридинолина мочи и щелочной фосфатазы сыворотки крови (p=0,001 и p<0,05 соответственно) (уровень доказательности B).

Кальцитонин лосося

В качестве препаратов с доказанной эффективностью в отношении увеличения МПК в исследованиях по первичной [60–62], вторичной профилактике и лечению [63–65] ГК-ОП используются парентеральная и интраназальная формы кальцитонина лосося [63, 65, 66].

На основании 9 РКИ Cranney A. и соавт. [67] провели метаанализ, показавший эффективность кальцитонина лосося в профилактике и терапии больных с ГК-ОП Это исследование включало 221 больного, получавшего капьцитонин, и 220 — плацебо. В течение первого года терапии кальцитонин предупреждал потерю костной ткани в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо (разница 3%) (уровень доказательности A). В шейке бедра значительных изменений МПК не было выявлено. Терапевтический эффект кальцитонина был более выражен у пациентов, принимавших СГК более 3 мес, по сравнению с больными, которым препарат был назначен профилактически (1%). Анализ не выявил значимого снижения частоты переломов позвонков и периферических отделов скелета.

Кальций

Приём препаратов кальция в качестве монотерапии на фоне терапии СГК не оказывает положительного влияния на МПК [68]. При монотерапии кальцием отмечается снижение МПК (уровень доказательности A).

Витамин D и кальций

По данным систематического обзора Кокрановской электронной библиотеки, комбинация этих препаратов должна назначаться всем больным, начавшим приём СГК [68] (уровень доказательности A). Основными источниками витамина D и кальция являются продукты питания и препараты кальция. Предпочтение отдаётся карбонату кальция, но может назначаться также цитрат, лактат кальция. Рекомендуемая суточная доза при ГК-ОП витамина D составляет 800 МЕ, а элементарного кальция — 1000–1500 мг.

У больных, длительно принимающих СГК по различным медицинским показаниям, препараты витамина D и кальция должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения ОП (уровень доказательности A). Однако их использование в качестве монотерапии при вторичной профилактике ГК-ОП недостаточно для предотвращения снижения МПК и уменьшения риска развития переломов (уровень доказательности B). Показано отсутствие эффекта при использовании 4000 ЕД через день на МПК позвоночника и шейки бедра [69], 50 000 ЕД раз в неделю на МПК поясничного отдела позвоночника [70], 250 ЕД ежедневно на МПК позвоночника [71]. Назначение 1 г кальция и 500 ЕД витамина D приводило к значительному снижению костной плотности позвоночника у 66 больных, длительно получающих СГК по поводу ревматоидного артрита [72]. По данным метаанализа Richy F. и соавт. [73] применение нативного витамина D не предотвращало развитие переломов (RD=6,4, 95% ДИ −9,5; 4,3).

Активные метаболиты витамина D

Активные метаболиты витамина D более эффективны по сравнению с нативным витамином D в отношении влияния на МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (уровень доказательности A), снижения риска переломов позвонков (уровень доказательности B). Опубликовано несколько метаанализов по оценке эффективности активных метаболитов витамина D (альфакальцидола и кальцитриола) по сравнению с нативным витамином D или плацебо [73, 74]. В метаанализе de Nijs R.N. и соавт. (54 РКИ) [74] доказано преимущество активных метаболитов

витамина D в предотвращении потери костной массы поясничного отдела позвоночника (ES 0,35, 95% ДИ 0,18; 0,52) и снижении риска переломов позвонков (ER 0,56, 95% ДИ 0,34; 0,92) по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием, отсутствием лечения. Однако активные метаболиты уступали бисфосфонатам (ризендронату, алендронату, этидронату) по эффекту на МПК позвоночника (ES −1,03, 95% ДИ −1,71; −0,36) и на риск переломов позвонков (ER 1,20, 95% ДИ 0,32; 4,55). По данным другого метаанализа [73], активные метаболиты оказывали более выраженный эффект на МПК шейки бедра, чем нативный витамин D (ES 0,31, p=0,02). Значимое влияние на снижение риска переломов позвонков по сравнению с нативным витамином D получено для альфакальцидола (RD=15%, 95% ДИ 6,5; 25).

Альфакальцидол

Альфакальцидол предотвращает потерю МПК у больных, принимающих СГК [75-81] (уровень доказательности А). В РКИ, включавшем 145 мужчин и женщин, недавно начавших СГК терапию по различным медицинским показаниям, Reginster и соавт. [75] показали, что лечение альфакальцидолом в дозе 1 мкг в течение года предотвращает потерю костной ткани в поясничном отделе позвоночника (через 12 мес лечения 0,39% против −5,67% в контроле, p=0,02). Сведения о снижении МПК шейки бедра не были представлены.

Другое РКИ длительностью год было проведено у 89 больных гломерулонефритом, принимающих СГК. Оценивался эффект лечения альфакальцидолом в различных суточных дозах [1,0 мкг (n=30) или 0,5 мкг (n=30)] в сочетании с карбонатом кальция 750 мг ежедневно. Группу контроля составили 29 больных, принимающих 750 мг карбоната кальция ежедневно. Доказано не только преимущество альфакальцидола в предотвращении снижения МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с контролем, но и отсутствие различий в эффекте 2 доз альфакальцидола на МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра через 3, 6 и 12 мес лечения [81].

В трёхлетнем РКИ Lakatos и соавт. [76] у 41 пациента, начавших приём СГК, альфакальцидол 0,25–1,0 мкг/день предотвращал потерю костной ткани в поясничном отделе позвоночника, бедре, предплечье по сравнению с терапией кальцием 500 мг. Клинические переломы (локализация не уточнена) произошли у 1 из 21 пациентов группы альфакальцидола и 2 из 20 группы кальция (ОР 0,48; 95% ДИ 0,05; 4,85).

Двухлетняя терапия альфакальцидолом в дозе 0,5–1 мкг/сут препятствовала потере костной ткани, особенно в поясничном отделе позвоночника, у 112 пациентов, перенёсших пересадку органов, и у 42 пациентов с ревматоидным артритом, получавших СГК [78].

В трёхлетнем РКИ Ringe и соавт. [77] доказали, что использование 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция в сутки более эффективно, чем 1000 МЕ витамина D_3 и 500 мг кальция у пациентов, длительно принимающих СГК. Авторами показано, что альфакальцидол по сравнению с группой контроля достоверно увеличил МПК поясничного отдела позвоночника (+2,4%) и шейки бедра (+1,2%) (−0,8 и +0,8% соответственно); способствовал снижению риска переломов позвонков (0,61; 95% ДИ 0,24; −0,81; p=0,005), периферических переломов (0,41; 95% ДИ −0,06; −0,68; p=0,081), переломов любой локализации (0,52; 95% ДИ 0,25; −0,71; p=0,001). По сравнению с нативным витамином D альфакальцидол значимо уменьшал интенсивность болей в спине (p<0,0001). Только у 3 пациентов в группе альфакальцидола и 2 пациентов в группе витамина D была выявлена умеренная кальциемия [82].

Кальцитриол

Кальцитриол предотвращает снижение МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (уровень доказательности А). Снижение риска переломов позвонков и периферических переломов не доказано.

При лечении 23 больных ревматоидным артритом отсутствовал эффект кальцитриола (0,25–1,0 мкг/сут) на МПК предплечья [83]. В сравнительном РКИ (кальций 1000 мг/сут в сравнении с кальцитриолом в сочетании с кальцием 1000 мг/сут в сравнении с кальцитриолом в сочетании с кальцитонином лосося 400 МЕ/сут интраназально и кальцием 1000 мг/сут) у 103 пациентов, начавших терапию СГК, показано, что кальцитриол (0,5–1,0 мкг) как монотерапия или в комбинации с кальцитонином лосося предотвращал снижение МПК поясничного отдела позвоночника через 12 мес (−0,2 и −1,3% соответственно) по сравнению с плацебо (−4,3%, p=0,0035). Отсутствовало влияние на переломы позвонков и периферические переломы [84].

По данным двойного слепого РКИ (65 пациентов после трансплантации сердца или лёгких), кальцитриол (0,5–0,75 мкг) в сочетании с кальцием значительно предупреждал снижение МПК проксимального отдела бедра по сравнению с контролем (кальций 600 мг/сут). 22 новые деформации/переломы позвонков были выявлены у 4 пациентов группы кальция и 1 — группы кальцитриола. Из-за малого размера выборки разница не была статистически значимой [85]. В исследовании таких же пациентов, но в сравнении с этидронатом, кальцитриол (0,5 мкг/сут) оказывал лишь частичный эффект на МПК бедра. В группе кальцитриола перифе-

рических переломов было больше (ОР 4,77; 95% ДИ 0,24; 93,68), однако отсутствовали случаи переломов позвонков в отличие от группы этидроната (ОР 0,14; 95% ДИ 0,01; 2,48) [86]. При исследовании 101 пациента, длительно получавшего терапию СГК после трансплантации сердца, отсутствовал эффект лечения кальцитриолом (0,25 мкг/сут) на МПК поясничного отдела позвоночника. В первый год лечения 2 перелома произошло в группе лечения кальцитриолом (n=54), но ни одного — в группе плацебо (n=47) (ОР 4,36; 95% ДИ 0,21; 88,67) [87].

В исследовании 56 женщин в пременопаузе, больных системной красной волчанкой, наблюдалось значительное повышение (в среднем на +2,1%) МПК поясничного отдела позвоночника на терапии кальцитриолом (0,5 мкг/сут) и кальцием (1200 мг) по сравнению с плацебо, однако отсутствовал эффект на МПК предплечья и бедра [88]. В двухлетнем открытом РКИ Diamond и соавт. выявлено снижение МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (−1 и −0,7% соответственно) у больных, принимавших кальцитриол 0,25 мкг 2 раза в сутки, тогда как в группе лечения этидронатом отмечено повышение МПК этих отделов (+1,11 и +0,6% соответственно) [89]. В опубликованном недавно [90] двойном слепом РКИ кальцитриол (0,5 мкг/сут) не предотвращает снижение костной массы в поясничном отделе позвоночника (−1,6%; p<0,001) и шейке бедра (−1,9%, p<0,02) по сравнению с плацебо (−0,2%, p>0,05 и −1,6% p<0,03 соответственно) у больных, принимающих высокие дозы ИГК и получающих СГК по интермиттирующей схеме (n=108).

Паратиреоидный гормон

На фоне терапии паратиреоидным гормоном в сочетании с заместительной гормональной терапией эстрогенами отмечено увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника [91–93]. Паратиреоидный гормон оказался эффективен при вторичной профилактике и лечении ГК-ОП.

В исследовании Lane и соавт. [93] изучался эффект 1–34 пептида паратиреоидного гормона в группе постменопаузальных женщин (n=51), принимавших эстрогены и СГК. Женщины, уже принимающие ЗГТ эстрогенами, были рандомизированы в группу лечения паратиреоидным гормоном 400 МЕ/сут подкожно и контрольную группу. Увеличение МПК поясничного отдела позвоночника отмечено через 12 мес терапии (+11% p<0,001 по сравнению с контрольной группой). Разница МПК шейки бедра незначима. В группе лечения отмечено значительное увеличение, как маркёров образования, так и резорбции кости (преобладали маркёры образования). В течение 12 мес отсутствия терапии паратиреоидным гормоном МПК позвоночника оставалась стабильной. МПК бедра была

значительно выше в группе с терапией паратиреоидным гормоном, чем в группе с ЗГТ. Маркёры костного метаболизма возвращались к исходному уровню в течение 6 мес после прекращения терапии.

В двойном слепом РКИ продолжительностью 18 мес у 428 пациентов, длительно принимающих СГКС (>3 мес) в суточной дозе −5 мг в преднизолоновом эквиваленте, был оценён эффект терипаратида (20 мкг раз в день) и алендроната (10 мг/сут ежедневно) [94]. Значимые различия МПК между группами, демонстрирующие преимущество эффекта терипаратида, определены через 6 мес в поясничном отделе позвоночника, а через 12 мес — по бедру в целом. Через 18 мес увеличение МПК поясничного отдела позвоночника составило 7,2+/−0,7% в группе терипаратида и 3,4+/−0,7% в группе алендроната (p<0,001). Значимые различия получены по переломам позвонков (0,6 и 6,1% соответственно, p=0,004). Отсутствовала разница по частоте периферических переломов (5,6 и 3,7% соответственно, p=0,36). Значимо большее число пациентов в группе терипаратида имели повышенный уровень кальция сыворотки крови.

Заместительная гормональная терапия

Существует недостаточно исследований по сравнительной оценке эффективности ЗГТ при ГК-ОП. Hall и соавт. представили РКИ с применением трансдермального эстрадиола 50 мг/сут и 1 мг/сут перорального норэтистерона 12 дней каждого 28-дневного цикла в сравнении с кальцием 400 мг/сут в группе женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом, 42 из которых (21%) получали СГК [95]. В подгруппе получавших СГК прирост МПК поясничного отдела позвоночника и бедра составил 3,75 и 1,62% соответственно по сравнению с 0,85 и +1,12% у пациентов, принимавших кальций. Разница между группами была статистически значима в позвоночнике через 24 мес терапии (p <0,05).

В другом РКИ Coombes и соавт. изучали влияние 2,5 мг/день тиболона в группе из 37 женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом, все они получали длительную ГК терапию [96]. После 24 мес лечения значительный положительный эффект наблюдался в поясничном отделе позвоночника (прирост МПК 4% по сравнению с плацебо; p<0,01) и бедре (прирост на 4,2% по сравнению с плацебо; p<0,02).

В рамках большого метаанализа Tracz M.J. и соавт. [97] по оценке эффективности тестостерона в профилактике и лечении остеопороза у мужчин проведён субметаанализ, включивший 3 РКИ на больных, принимающих СГК. Определён значимый средней силы эффект парентерального

(в/м) тестостерона на МПК поясничного отдела позвоночника (ES 0,67; ДИ 0,23, 1,1), соответствовавший 9% (95% ДИ 3%; 8%) приросту костной плотности. Эффект на МПК шейки бедра был статистически незначим (ES 0,29; ДИ 1,0; 1,58), продемонстрирована противоречивость данных по разным исследованиям (I^2=83%). По заключению авторов метаанализа результаты РКИ имеют слабую силу доказательности, поскольку отсутствуют данные об эффекте вмешательства на риск переломов (уровень доказательности А).

Вертебропластика

По данным ретроспективного когортного исследования [98], риск повторных симптоматических переломов позвонков в течение года после чрескожной вертебропластики у больных, принимающих СГК, почти в 2 раза выше (ОР 1,84, 95% ДИ 1,16; 2,29), чем у пациентов с первичным остеопорозом (уровень доказательности С).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты любого возраста и пола, длительно (более 3 мес) принимающие СГК, относятся к группе высокого риска остеопороза и переломов. Риск переломов резко увеличивается после начала терапии системными глюкокортикоидами и также резко снижается после её прекращения, однако остаётся выше популяционного (А). Риск переломов увеличивается при частых коротких курсах системных глюкокортикоидов (В)
Скорость снижения МПК максимальна в первые месяцы приёма системных глюкокортикоидов (В). При глюкокортикоидном остеопорозе переломы возникают при более высоких значениях МПК, чем при первичном остеопорозе (А)
По безопасности ингаляционные глюкокортикоиды значительно превышают системные глюкокортикоиды. Применение ингаляционных глюкокортикоидов снижает потребность в курсах терапии системными глюкокортикоидами (А)
При лечении высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов отмечено изменение уровня костных маркёров, снижение МПК и умеренное увеличение риска переломов, однако неясно, связано ли это с применением ингаляционных глюкокортикоидов или обусловлено тяжёлым течением хронических бронхообструктивных заболеваний (бронхиальной астмы, ХОБЛ), требующим назначения высоких доз ингаляционных ГК (В)

Алендронат (5–10 мг/сут) увеличивает МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих системные глюкокортикоиды (А). Алендронат (5–10 мг/сут) снижает риск переломов позвонков у женщин, принимающих системные глюкокортикоиды в постменопаузе (В)
Кальцитонин лосося увеличивает МПК поясничного отдела позвоночника у больных, принимающих системные глюкокортикоиды. Не получено доказательств влияния кальцитонина лосося на МПК шейки бедра и снижение риска переломов позвонков у больных, принимающих системные глюкокортикоиды (А)
Сочетанный приём кальция и нативного витамина D эффективен при первичной профилактике ГК-ОП (А)
Альфакальцидол в дозе 1 мкг/сут увеличивает МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (А) и снижает риск новых переломов, кроме переломов шейки бедра, у больных с глюкокортикоидным остеопорозом (В)
Кальцитриол предотвращает снижение МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих ГК, однако снижения риска переломов позвонков и периферических переломов не доказано (А)
Паратиреоидный гормон приводит к повышению МПК поясничного отдела позвоночника у больных, длительно принимающих СГК (А)
Заместительная гормональная терапия приводит к повышению МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, но не снижает риск возникновения переломов у больных с ГК-ОП (В)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Для предупреждения потери МПК необходимо использование минимальных эффективных терапевтических доз ГК, снижение дозы системных ГК на фоне применения препаратов для местного лечения (А). Пациентам, принимающим ГК, рекомендуется сбалансированная диета с достаточным потреблением кальция, адекватная физическая нагрузка, исключение курения и алкоголя. Необходимы оценка риска падений и соблюдение рекомендаций по профилактике падений лицам, которые им подвержены (С)
Отклонение от пика костной массы (Т-критерий) на −1,5 и менее у пациентов, принимающих системные ГК, — основание для назначения лечения (В)
Больным в возрасте 65 лет и старше, принимающим системные глюкокортикоиды, а также пациентам, имеющим переломы в анамнезе, лечение остеопороза должно быть назначено одновременно с назначением терапии СГК на длительный срок (А)

При назначении СГК в любой дозе на срок более 3 мес одновременно необходимо рекомендовать проведение профилактических мероприятий (А)
Комбинация кальция и витамина D должна назначаться всем больным, начавшим приём системных глюкокортикоидов. Доза витамина D для взрослых составляет 800 МЕ/сут, а элементарного кальция 1000–1500 мг/сут, включая питание. У больных, длительно принимающих СГК, препараты витамина D и кальция должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения остеопороза, однако не могут быть использованы в качестве монотерапии при вторичной профилактике и лечении (А)
Алендронат (5–10 мг/сут) — препарат первой линии для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза (А)
Инъекционная или назальная форма кальцитонина могут быть использованы в профилактике или лечении стероидного остеопороза в постоянном (В) или интермиттирующем режиме (D), однако он не может быть препаратом первого выбора из-за отсутствия данных о влиянии на риск переломов
Для лечения глюкокортикоидного остеопороза может использоваться альфакальцидол (А)

Список литературы

1. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. // J. Bone Miner. Res. — 2004 Jun. — № 19(6). — P. 893–899.
2. Walsh L.J., Wong C., Pringle M., Tattersfield A.E. Use of oral glucocorticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study // BMJ. — 1996. — № 313. — P. 344–346.
3. Gennari C., Imbimbo B. Effects of prednisone and deflazacort on vertebral bone mass // Calcif Tissue Int. — 1985. — № 37. — P. 592–593.
4. Lukert B.P., Johnson B.E., Robinson R.G. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss // J. Bone Miner. Res. — 1992. — № 7. — P. 1063–1069.
5. Rizzato G., Tosi G., Schiraldi G. et al. Bone protection with salmon calcitonin (sCT) in the long-term steroid therapy of chronic sarcoidosis // Sarcoidosis. — 1988. — № 5. — P. 99–103.
6. Laan R.F.J.M., Buijs W.C.A.M., van Erning L.J.T.O., Lemmens J.A.M. et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content // Calcif Tissue Int. — 1993. — № 52. — P. 5–9.

7. Laan R.F.J.M., van Riel P.L.C.M., van de Putte L.B.A., van Erning L.J.T.O. et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid-arthritis- a randomized, controlled study // Ann Intern Med. — 1993. — № 119. — P. 963–968.
8. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis // Osteoporos Int. — 2002. — № 13. — P. 777–787.
9. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Abenhaim L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures // J. Bone Miner. Res. — 2000. — № 15. — P. 993–1000.
10. Adinoff A.D., Hollister J.R. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma // New Engl. J. Med. — 1983. — № 309. — P. 265–268.
11. Reid I.R. Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis // Clin. Endocrinol. — 1989. — № 30. — P. 83–103.
12. Kanis J.A. Textbook of osteoporosis. — Oxford: Blackwell Science, 1996.
13. Hooyman J.R., Melton L.J., Melson A.M. et al. Fractures after rheumatoid arthritis — a population based study // Arthritis Rheum. — 1984. — № 27. — P. 1353–1361.
14. Cooper C., Coupland C., Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture // Ann Rheum Dis. — 1995. — № 54. — P. 49–52.
15. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L., Begaud B. et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom // Q. J. Med. — 2000. — № 93. — P. 105–111.
16. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis // Osteoporos Int. — 2002. — № 13. — P. 777–787.
17. Steinbuch M., Youket T., Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture // Osteoporos Int. — 2004. — № 15. — P. 323–328.
18. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. Meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk // J. Bone Miner. Res. — 2004 Jun. — № 19(6). — P. 893–899.
19. Luengo M., Picado C., Del Rio L. et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study // Thorax. — 1991. — № 46. — P. 803–806.
20. Butler R.C., Davie M.W.J., Worsfold M., Sharp C.A. Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low-dose steroid therapy // Br. J. Rheumatol. — 1991. — № 30. — P. 86–90.

21. Verstraeten A., Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids // Ann Rheum Dis. — 1986. — № 45. — P. 852–857.

22. Naganathan V., Jones G., Nash P. et al. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy // Arch Intern Med. — 2000. — № 160. — P. 2917–2922.

23. Dykman T.R., Gluck O.S., Murphy W.A. et al. Evaluation of factors associated with glucocorticoidinduced osteopenia in patients with rheumatic diseases // Arthritis Rheum. — 1985. — № 28. — P. 361–368.

24. Sambrook P.N., Eisman J.A., Champion G.D. et al. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1987. — № 30. — P. 721–728.

25. Johnell O., de Laet C., Johansson H., Melton L.J. et al. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD // Osteoporos Int. — 2002. — № 13 (suppl 1). — S14.

26. Luengo M., Picado C., Delrio L., Guanabens N. et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osneoporosis — a comparative stady // Thorax. — 1991. — № 46. — P. 803–806.

27. HaOPis S.T., Watts N.B., Genant H.K., McKeever C.D. et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial // JAMA. — 1999. — № 282. — P. 1344–1352.

28. Reginster J.Y., Minne H.W., Sorensen O.H., Hooper M. et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis // Osteoporos Int. — 2000. — № 11. — P. 83–91.

29. Wallach S., Cohen S., Reid D.M., Hughes R.A. et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy // Calcif Tissue Int. — 2000. — № 67. — P. 277–285.

30. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H. et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women // New Engl. J. Med. — 2001. — № 344. — P. 333–340.

31. Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // Arthritis Rheum. — 2003 Nov. — № 48 (11). — P. 3224–3229.

32. Glucocorticoid-induced osteoporosis. — 2002. — Royal College of Physicians of London. — www.rcplondon.ac.uk.

33. American College of Rheumatology Taskforce on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Arthritis Rheum. — 1996. — № 39. — P. 1791–1801.

34. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for the prevention and treatment Bone and Tooth Society. — National Osteoporosis Society, Royal College of Phisicians. London. 2003.

35. Gotzsche P.C., Johansen H.K. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. (Cochrfflie Review) // The Cochrane Library. — Issue I. — 2004.

36. Criswell L.A., Saag K.G., Sems K.M. et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. (Cochrfflie Review) // The Cochrane Library. — Issue I. — 2004.

37. Adachi J.D., Olszynski W.P., Hanley D.A. et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis // Semin Arthritis Rheum. — 2000 Feb. — N 29 (4). — P. 228–251.

38. Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // Arthritis Rheum. — 2003 Nov. — № 48 (11). — P. 3224–3229.

39. Adachi J.D., Bensen W.G., Brown J. et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 1997 Aug 7. — № 337 (6). — P. 382.

40. Van Staa T.P., Cooper C., Leufkens H.G., Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids // J. Bone Miner. Res. — 2003. — Vol. 18. — № 5. — P. 913–918.

41. De Vries F., Bracke M., Leufkens H.G. et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy // Arthritis Rheum. — 2007. — N 56 (1). — P. 208–214.

42. Jones A., Fay J.K., BuOP M. et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease // The Cochrane Library. — Issue I. — 2004.

43. Israel E., Banerjee T.R., Fitzmaurice G.M. et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 941–947.

44. Wong C., Walsh L., Smith C. et al. Inhaled corticosteroid use and bone mineral density in patients with asthma // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1399–1403.

45. Hanania N.A., Chapman K.R., Sturtridge W.C. et al. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled glucocorticosteroids // J. Allergy Clin Immunol. — 1995. — № 96. — P. 571–579.

46. Richy F., Bousquet J., Ehrlich G.E. et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systemic review // Osteoporos. Int. — 2003. —Vol. 14. — № 3. — P. 179–190.

47. Lee T.A., Weiss K.B. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 169. — P. 855–859.

48. Suissa S., Baltean M., Kreme O.P., Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — № 169. — P. 83–88.

49. Hubbard R.B., P. Smith C.J., Smeetli L., Haopison T. W., Tattersfieki A E. Inhaled corticosteroids and hip fracture. A population-based case-control study // Ami Respir. Crit. Care Med. — 2002. — № 166. — P. 1563–1566.

50. de Vries F., van Staa T.P., Bracke M.S.G.M. et al. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 879–884.

51. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures // J. Bone Miner Res. — 2001. — № 16. — P. 581–588.

52. Gonnelli S., Rottoli P., Cepollaro C. et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients // Calcif Tissue Int. — 1997. — № 61. — P. 82–85.

53. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J., Brown J.P. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group // N. Engl. J. Med. — 1998. — № 339. — P. 292–299.

54. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids:a randomized,double-blind, placebo-controlled extension trial // Arthritis Rheum. — 2001. — № 44. — P. 202–211.

55. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group // Engl. J. Med. — 1998 Jul 30. — № 339 (5). — P. 292–299.

56. Sambrook F.N., Kotowicz M., Nash P. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of eaicitrioi, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium // J. Bone Miner Res. — 2003 May. — № 18 (5). — P. 919–924.

57. Lau E.M., Woo J., Chan Y.H., Li M. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy // Bone. — 2001 Dec. — № 29 (6). — P. 506–510.

58. de Nijs R.N., Jacobs J.W., Lems W.F., et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 2006 Aug 17. — № 355(7). — P. 675–684.

59. Tascioglu F., Colak O., Armagan O., Alatas O., Oner C. The treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids: a comparison of alendronate and intranasal salmon calcitonin // Rheumatol Int. — 2005 Nov. — № 26(1). — P. 21–29.

60. Adachi J.D., Bensen W.G., Bell M.J., Bianchi F.A. et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticostereoid-induced osteoporosis // Br. J. Rheumatol. — 1997. — № 36. — P. 255–259.

61. Yeaiey J.H., Paget S.A., Williams-Russo P., Szatrowski I.P. et al. Arandomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis aid polymyalgia rheumatica // Calcif. Tissue Int. — 1996. — № 58. — P. 73SO.

62. Kotanieemi A., Piiraainen H., Paimela L., Leinsalo-Repo M. et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoidtherapy? // J. Eheumtol. — 1996. — № 23. — P. 1875–1879.

63. Luengo M., Picado C., Del Rio L., Guanabens N. et al. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma // Am Rev Respir Dis. — 1990. — № 142. — P. 104–107.

64. Luengo M., Pons F., Martinez de Osaba M.J., Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma a two year follow up study // Thorax. — 1994. — № 49 — P. 1099–1102.

65. Ringe J.D., Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis // J. Clin. Pharmacol. — 1987. — № 33. — P. 35–39.

66. Healey J.H., Paget S.A.,Williams-Russo P. et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica // Calcif Tissue Int. — 1996. — № 58. — P. 73–80.

67. Cranney A., Welch V., Adachi J.D. et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrfllie Review) // The Cochrane Library. — Issue I. — 2004.

68. Homik J., Suarez-Almazor M.E., Shea B. et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrfflie Review) // The Cochrane Library. — Issue I. — 2004.

69. Bijlsma J.W.J., Raymakers J.A., Mosch C. et al. Effect of oral calcium and vitamin D on glucocorticoidinduced osteopenia // Clin. Exp. Rheumatol. — 1988. — № 6. — P. 113–119.

70. Adachi J.D., Bensen W.G., Bianchi F. et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis // J Rheumatol. — 1996. — № 23. — P. 995–1000.

71. Bernstein C.N., Seeger M., Anton P.A. et al. A randomised placebocontrolled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study // Aliment Pharmacol Ther. — 1996. — № 10. — P. 777–786.

72. Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S. et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis // Ann Intern Med. — 1996. — № 125. — P. 961–968.

73. Richy F., Schacht E., Bruyere O. et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures:

a comparative meta-analysis // Calcif Tissue Int. — 2005 Mar. — № 76 (3). — P. 176–186.

74. de Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // Osteoporos Int. — 2004 Aug. — № 15 (8). — P. 589–602.

75. Reginster J.Y., Kuntz D., Verdickt W., Wouters M. et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroidmduced osteoporosis // Osteoporos Int. — 1999. — № 9. — P. 75–81.

76. Lakatos P., Nagy Z., Kiss L. et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfcalcidol // Z Rheumatol. — 2000. — № 59 (suppl l). — P. 48–52.

77. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol Int. — 2004 Mar. — № 24 (2). — P. 63–70.

78. Dequeker J., Borghs H., Van Cleemput J., Nevens F. et al. Transplantation osteoporosis and corticosteroidinduced osteoporosis m autoimmune diseases: experience with alfacalcidol // Z. Rheumatol. — 2000. — № 59. — P. 7.

79. Yamada H. Long-term effect of la-hydroxyvitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid-mduced osteoporosis. Folia // Endocrinol Jap. — 1969. — 65. — P. 603–614.

80. Dykman T.R., Haralson K.M., Gluck O.S. et al. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases // Arthritis Rheum. — 1984. — № 27. — P. 1336–1343.

81. Chen H., Wang M. [Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with primary glomerulonephritis] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2005 Aug 17. — № 85(31). — P. 2207–2210.

82. Ringe J.D., Faber H., Fahramand P., Schacht E. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis // J. Rheumatol Suppl. — 2005 Sep. — № 76. — P. 33–40.

83. Dykman R., Haralson K.M., Gluck O.S. et al. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoidinduced osteopenia in patients with rheumatic diseases // Arthritis Rheum. — 1984. — № 27. — P. 1336–1343.

84. Sambrook P., Birmingham J., Kelly P. et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis — a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin // N. Engl . J. Med. — 1993. — № 328. — P. 1747–1752.

85. Sambrook P., Henderson N.K., Keogh A. et al. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation // J. Bone Miner Res. — 2000. — № 15. — P. 1818–1824.

86. Henderson K., Eisman J., Keogh A. et al. Protective effect of short-term calcitriol or cyclical etidronate on bone loss after cardiac or lung transplantation // J. Bone Miner Res. — 2001. — № 16. — P. 565–571.

87. Stempfle H.U., Werner C., Echtler S. et al. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, doubleblind trial with calcitriol // Transplantation. — 1999. — № 68. — P. 523–530.

88. Lambrinoudaki A., Chan D.T.M., Lau C.S. et al. Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal Chinese women taking chronic steroid therapy: a randomised, double-blind, placebo controlled study // J. Rheumatol. — 2000. — № 27. — P. 1759–1765.

89. Diamond T., McGuigan I., Schonell M. et al. A 2 year open randomised controlled trial comparing calcitriol to cyclical etidronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // J. Bone Miner Res. — 1997. — № 12. — P. S311.

90. McDonald C.F., Zebaze R.M., Seeman E. Calcitriol does not prevent bone loss in patients with asthma receiving corticosteroid therapy: a double-blind placebo-controlled trial // Osteoporos Int. — 2006 Oct. — № 17 (10). — P. 1546–1551.

91. Lane N.E., Sanchez S., Modm G.W. et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled trial // J. Clin. Invest. — 1998. — № 102. —P. 627–633.

92. Lane N.E., Sanchez S., Genant H.K. et al. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with osteoporosis // Osteoporos Int. — 2000. — № 11. — P. 434–442.

93. Lane N.E., Sanchez S., Modm G.W., Genant H.K. et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in. glucocorticoid-induced osteoporosis, results of a randomized controlled clinical trial // J. Bone Miner Res. — 2000. — № 15. — P. 944.

94. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 2007 Nov 15. — № 357 (20). — P. 2028–2039.

95. Hall G.M., Daniels M., Doyle D.V., Spector T.D. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids // Artritis Rheum. — 1994. — № 37. — P. 1499–1505.

96. Coombes G.M., Bax B.E., Eastell R., Peel K.F.A. Treatment of corticosteroid-induced osteoporosis using Tirolone- a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // J. Bone Miner Res. — 2000. — № 15 (suppl 1). — P. S311.

97. Tracz M.J., Sideras K., Boloña E.R. et al.Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // J. Clin. Endocr. — 2006 Jun. — № 91(6). — P. 2011–2016.

98. Syed M.I., Patel N.A., Jan S. et al. Symptomatic Refractures after Vertebroplasty in Patients with Steroid-Induced Osteoporosis // Am. J. Neuroradiol. — 2006. — № 27. — P. 1938–1943.

Приложение 1

Классификация остеопороза

(принята Президиумом Российской ассоциации по остеопорозу в 1997 г.)

А. Первичный остеопороз

1. Постменопаузальный остеопороз (I тип).
2. Сенильный остеопороз (II тип).
3. Ювенильный остеопороз.
4. Идиопатический остеопороз.

Б. Вторичный остеопороз

I. Заболевания эндокринной системы
   1. Эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко—Кушинга).
   2. Тиреотоксикоз.
   3. Гипогонадизм.
   4. Гиперпаратиреоз.
   5. Сахарный диабет (инсулинозависимый).
   6. Гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность.

II. Ревматические заболевания
   1. Ревматоидный артрит.
   2. Системная красная волчанка.
   3. Анкилозирующий спондилоартрит.

III. Заболевания органов пищеварения
   1. Состояние после резекции желудка.
   2. Мальабсорбция.
   3. Хронические заболевания печени.

IV. Заболевания почек
   1. Хроническая почечная недостаточность.
   2. Почечный канальцевый ацидоз.
   3. Синдром Фанкони.

V. Заболевания крови
1. Миеломная болезнь.
2. Талассемия.
3. Системный мастоцитоз.
4. Лейкозы и лимфомы.

VI. Другие заболевания и состояния
1. Иммобилизация.
2. Овариэктомия.
3. Хронические обструктивные заболевания лёгких.
4. Алкоголизм.
5. Нервная анорексия.
6. Нарушения питания.
7. Трансплантация органов.

VII. Генетические нарушения
1. Несовершенный остеогенез.
2. Синдром Марфана.
3. Синдром Элерса–Данло (несовершенный десмогенез).
4. Гомоцистинурия и лизинурия.

VIII. Медикаменты
1. Глюкокортикоиды.
2. Антиконвульсанты.
3. Иммунодепрессанты.
4. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.
5. Антациды, содержащие алюминий.
6. Тиреоидные гормоны.

Приложение 2

Формулировка диагноза остеопороза

При формулировке диагноза остеопороза следует учитывать следующие его характеристики.

Форма:
- остеопороз первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический);
- остеопороз вторичный (с указанием возможной причины).

Наличие или отсутствие переломов костей (их локализация). При указании в анамнезе на переломы костей при минимальной травме диагностируется тяжёлая форма заболевания.

Динамика заболевания:
- положительная динамика;
- стабилизация;
- прогрессирование.

Оценка динамики течения остеопороза имеет значение как для принятия решения о дальнейшей терапии, так и для заключений при направлении на экспертизу трудоспособности. **Положительная динамика** устанавливается при выявлении прироста МПК более чем 2–3% за год при отсутствии новых переломов. **Стабильным** можно считать состояние, когда нет новых переломов костей, но не выявляется прирост МПК или её снижение (±2%). **Прогрессирование** остеопороза (отрицательная динамика) определяется при возникновении новых переломов за период лечения и/или при снижении МПК более чем на 3% за год.

Примеры развёрнутых диагнозов остеопороза

- Постменопаузальный остеопороз без переломов с преимущественной потерей массы кости в позвонках.
- Постменопаузальный остеопороз (на фоне хирургической менопаузы с 40 лет), тяжёлая форма с компрессионными переломами тел позвоноков (Th10, Th12, L1), переломом лучевой кости, прогрессирующее течение.
- Постменопаузальный остеопороз, тяжёлая форма на фоне длительного дефицита массы тела, с тремя переломами лучевых костей, преимущественной потерей массы кости в позвонках.

- Сенильный остеопороз без переломов с преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедра.
- Сенильный остеопороз, тяжёлая форма, с переломом шейки бедра в анамнезе и преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедренной кости; стабилизация процесса.
- Идиопатический остеопороз, тяжёлая форма, с переломами тел позвонков (Th7–Th9, Th12, L2), плечевой и лучевой кости.
- Вторичный остеопороз без переломов у пациента с гипергонадотропным гипогонадизмом (синдром Клейнфельтера), с максимальной потерей массы кости в позвонках.
- Вторичный остеопороз, тяжёлая форма, смешанного генеза (неспецифический язвенный колит + глюкокортикоиды + ранняя менопауза) с множественными компрессионными переломами тел позвонков, лучевой и плечевой костей, отрицательная динамика за 2 года наблюдения.
- Вторичный остеопороз смешанного генеза у пациентки после аллотрансплантации почки (стероидный, цитостатики, вторичная аменорея) без переломов костей.
- Остеопороз смешанного генеза (сенильный + длительный приём противосудорожных препаратов) с гипокальциемией, тяжёлая форма с переломом диафиза бедренной кости и лучевых костей, с преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедра, прогрессирующее течение.

Диагноз остеопении следует выставлять при наличии соответствующего заключения DXA у пациентов с существенными факторами риска без переломов в анамнезе. Цель этого — организация профилактики остеопороза. Например, у тех, кто имеет Т-критерий −1,5 и ниже в возрасте до 60 лет. В таком случае диагноз может иметь следующий вид.

- Остеопения у пациентки с низкой массой тела и ранней менопаузой.
- Остеопения у пациентки с непереносимостью молочных продуктов и частыми эпизодами диареи.
- Остеопения на фоне глюкокортикоидной терапии.
- Остеопения у пациента с ревматоидным артритом, переломы у кровных родственников, ГК терапия.

Диагноз остеопороза можно устанавливать при отсутствии подтверждения DXA (невозможность проведения исследования или при отсутствии снижения МПК до уровня остеопороза) на основании сочетания ряда признаков и факторов риска (см. также раздел «Диагностика остеопороза и риска переломов на основании абсолютного риска»).

Приложение 3

Информационный материал для пациентов

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз — заболевание, при котором кости теряют свою прочность, становятся более хрупкими и могут легко ломаться.

Переломы костей при остеопорозе возникают даже при небольшой травме, например при падении. Переломы позвонков при остеопорозе могут случиться при подъёме тяжестей, тряске при езде.

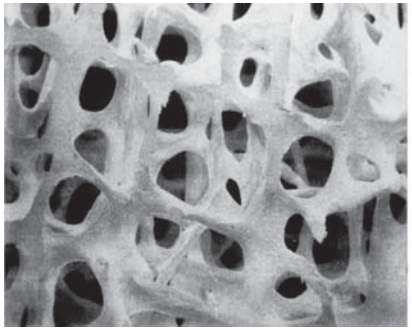
Если у Вас выявлен остеопороз, то Вам необходимо:

- устранить факторы риска остеопороза;
- принимать достаточное количество кальция и витамина D;
- принимать препараты, увеличивающие прочность кости;
- регулярно выполнять физические упражнения.

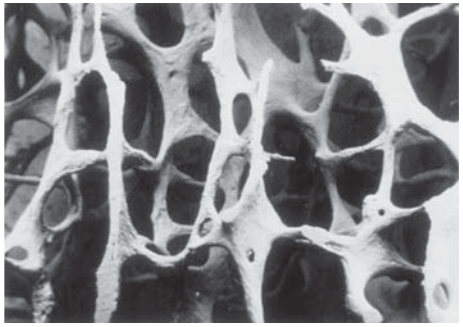
Факторы риска остеопороза

Вероятные факторы риска:

- предшествующие переломы;
- возраст старше 65 лет;
- низкая плотность костной ткани по данным денситометрии;



Здоровая кость



Кость при остеопорозе

- женский пол;
- индекс массы тела <20 кг/м^2 и/или масса тела <57 кг;
- склонность к падениям;
- наследственность (наличие остеопороза и/или переломов при небольшой травме у родственников (мать, отец, сёстры) в возрасте 50 лет и старше);
- приём глюкокортикоидов более 3 мес;
- ранняя (в том числе хирургическая) менопауза у женщин;
- курение;
- недостаточное потребление кальция;
- дефицит витамина D;
- злоупотребление алкоголем;
- низкая физическая активность;
- длительная иммобилизация (постельный режим более 2 мес);
- белая (европеоидная) раса;
- период времени до 5 лет с момента предыдущего перелома;
- некоторые заболевания и состояния (сахарный диабет 2 типа, ревматоидный артрит, целиакия, снижение функции почек).

Устранение факторов риска, на которые Вы можете повлиять, — первый шаг к успеху!

Выполнение следующих рекомендаций сделает Ваши кости прочнее и поможет Вам избежать остеопороза и возможных переломов.

Следите за массой тела! Для расчёта идеальной массы тела пользуйтесь формулой подсчёта индекса массы тела (ИМТ): массу тела (в кг) разделить на рост (в метрах), возведённый в квадрат.

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)}/\text{рост (м)}^2.$$

Например, рост 160 см, масса тела 60 кг, ИМТ=60 : 1,6^2=23,4.

Значение индекса массы тела от 20 до 25 — норма для большинства людей. Низким считается ИМТ<20 кг/м^2, а низкой массой тела — менее 57 кг.

Употребляйте продукты, содержащие кальций и витамин D!

Достаточное потребление кальция необходимо на протяжении всей жизни, начиная с детства. Но начать никогда не поздно!

Для женщин после менопаузы и для мужчин старше 50 лет ежедневная потребность в кальции составляет **1500 мг.**

Для женщин и мужчин более раннего возраста ежедневная потребность в кальции равна **1000 мг.**

Количество кальция, потребляемого с пищей за сутки, можно рассчитать, руководствуясь приведённой ниже таблицей.

Содержание кальция в различных продуктах питания, мг кальция на 100 г продукта

Продукт питания	Кальций (мг)
Молоко пастеризованное (1,5%, 2,5%, 3,2%)	120
Сметана 20% жирности	86
Кефир жирный	120
Кефир нежирный	126
Творог жирный	150
Творог 5% жирности	164
Йогурт (1,5, 6%)	124
Молоко сгущённое с сахаром	304
Сыр голландский, сыр российский	1000
Сыр костромской	900
Брынза из коровьего молока	530
Плавленый сыр	760
Мороженое пломбир	159
Шпроты в масле (консервы)	300
Лещ в томатном соусе (консервы)	424
Судак в томатном соусе (консервы)	507
Горбуша в томатном соусе (консервы)	340
Рыба свежая — лещ	25
Рыба свежая — сельдь атлантическая	60
Рыба свежая — минтай	40
Морковь	46
Капуста белокочанная	48
Петрушка (зелень)	245
Салат листовой	77
Свёкла	37
Кунжут	1474
Миндаль	273
Семена подсолнечника	367
Халва тахинная	824
Молочный шоколад	199
Смородина чёрная	36
Малина	40
Апельсин	34
Крупа овсяная	64

Окончание

Крупа гречневая	70
Рис	40
Фасоль	150
Хлеб пшеничный	37
Хлеб ржаной	44
Абрикосы сушёные	166
Изюм	80
Яйцо	55

Больше всего кальция содержится в молочных продуктах. В одном литре молока или кефира содержится суточная норма кальция.

Для того, чтобы рассчитать суточное потребление кальция с пищей, можно использовать следующую формулу:

Суточное потребление кальция (мг) = кальций молочных продуктов (мг) + 350 мг

Кроме кальция, необходимо достаточное поступление витамина D. Витамин D играет важную роль в образовании костей, увеличивая всасывание кальция. Витамин D образуется в коже под воздействием солнечного света. В условиях длинной зимы выработка витамина D практически прекращается. Кроме этого, витамин D содержится в некоторых продуктах, например в жирной рыбе (сельди, сардинах, лососе).

Потребность в витамине D для лиц моложе 50 лет составляет 400 МЕ, для лиц 50 лет и старше — 800 МЕ в сутки.

Содержание витамина D в различных продуктах питания, МЕ

Цельное молоко (1 стакан)	98
Масло сливочное (20 г)	10
Маргарин (20 г)	60
Лосось (приготовленный) (120 г)	360
Сардины в масле (120 г)	270
Атлантическая сельдь (120 г)	680
Масло печени трески (1 столовая ложка)	1360
Тушёная говяжья печень (120 г)	12–30
Яйцо (желток)	25

Что делать, если Вы не можете принимать с пищей необходимое количество кальция и витамина D?

В этом случае необходим дополнительный приём препаратов кальция и витамина D.

Кальций и витамин D можно принимать в виде как раздельных, так и комбинированных препаратов, однако более целесообразно использование комбинированной терапии кальцием и витамином D.

Препаратов, содержащих кальций и витамин D, много. При выборе препарата обращайте внимание на содержание кальция и витамина D в дной таблетке.

Количество таблеток можно рассчитать: из необходимого для Вас количества кальция (1000 или 1500 мг) вычесть то количество кальция, которое Вы принимаете с пищей.

В приёме кальция и витамина D не следует делать перерывов. Рекомендуется принимать их постоянно после или во время еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг кальция.

Принимайте препараты, увеличивающие прочность кости!

При установленном диагнозе остеопороза кальция и витамина D бывает недостаточно, и врач часто назначает препараты, нормализующие костный обмен. При их приёме образование костной ткани начинает преобладать над её рассасыванием, и кость становится более плотной и прочной. К таким препаратам относятся фосамакс, фосаванс, бонвива, акласта, бивалос, миакальцик, альфакальцидол и некоторые другие.

Необходимый для Вас препарат Вам поможет подобрать врач, в зависимости от выраженности остеопороза и сопутствующих заболеваний. При приёме данных препаратов важно достаточное поступление кальция и витамина D. Исключение из этого правила — альфакальцидол. При его приёме витамин D не требуется, достаточно соблюдать кальциевую диету или принимать не менее 500 мг кальция.

Важно знать!

Остеопороз можно вылечить, но лечиться надо регулярно в течение нескольких лет.

Ограничьте употребление кофе! Большое потребление кофеина (более 4 чашек в день) повышает риск перелома бедра.

Ограничьте употребление соли с пищей! Избыточное потребление натрия с пищей приводит к снижению плотности костной ткани.

Откажитесь от курения!

Курение повышает риск развития остеопороза. Курящие женщины имеют более низкую массу тела, у них раньше начинается менопауза, так как никотин стимулирует разрушение женских половых гормонов — эстрогенов. У курящих людей чаще развиваются переломы.

Откажитесь от избыточного приёма алкоголя!

Алкоголь подавляет деятельность клеток, образующих костную ткань, а его отрицательное воздействие на желудок и кишечник уменьшает всасывание кальция.

Занимайтесь физическими упражнениями, больше двигайтесь и ходите пешком!

Достаточная физическая активность и упражнения — важная часть в сохранении и улучшении массы и плотности костной ткани. Для профилактики остеопороза полезны аэробика, бег трусцой, ходьба пешком, физические упражнения. Всё это стимулирует образование костной ткани и уменьшает риск развития переломов. Для людей старшего возраста достаточная физическая активность, ходьба и упражнения могут улучшить координацию, что поможет предотвратить падения и переломы.

Правила выполнения упражнений

- Упражнения вводятся постепенно (не все сразу), с учётом самочувствия, физической подготовленности и выраженности болевого синдрома.
- Избегайте усиления боли. В случае, если выполнение упражнения усиливает боль, следует уменьшить темп или амплитуду движений либо временно отменить данное упражнение, заменив его более лёгким.
- Начинайте занятия с разминки (медленная ходьба и упражнения на растяжение мышц).
- Постепенно увеличивайте продолжительность занятий с 15–20 до 30–40 мин в день. Если до этого Вы вели малоподвижный образ жизни, этот период должен продолжаться минимум 3 нед.
- Постепенно увеличивайте темп выполнения упражнений от медленного до среднего.
- Контролируйте интенсивность нагрузки по самочувствию и пульсу. В течение занятия старайтесь придерживаться частоты пульса, не превышающей значения (170 возраст в годах).
- При остеопорозе должны исключаться такие виды нагрузок, как прыжки и силовые упражнения, так как они могут привести к травме или спровоцировать обострение заболеваний опорно-двигательного аппарата. Следует также исключить упражнения с резкими наклонами, вращениями туловищем и головой, сгибаниями в позвоночнике. При остеоартрозе не показаны нагрузки по оси соответствующей конечности, например стоя на четвереньках.

Помните: упражнения поддерживают здоровье костей так долго, как долго Вы занимаетесь упражнениями.

Выполнение данных рекомендаций поможет Вам сохранить здоровье.

Приложение 4

Препараты, применяемые в лечении остеопороза, зарегистрированные на территории Российской Федерации

БИСФОСФОНАТЫ

Генерическое название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма-производитель
Монокомпонентные препараты			
Алендронат	Фосамакс	Таблетки, содержащие 91,37 мг алендроната натрия тригидрат, что соответствует содержанию 70 мг алендроновой кислоты, 4 шт. в упаковке	Мерк Шарп и Доум, США
	Осталон	Таблетки, содержащие 91,37 мг алендроната натрия тригидрат, что соответствует содержанию 70 мг алендроновой кислоты, 4 шт. в упаковке	Гедеон Рихтер, Венгрия
	Теванат	Таблетки, содержащие 91,37 мг алендроната натрия моногидрат, что соответствует содержанию 70 мг алендроновой кислоты, 4 шт. в упаковке	Тева, Израиль
Ибандронат	Бонвива	Таблетки, содержащие 150 мг ибандроновой кислоты, 1 шт. в упаковке	Хоффманн-Ла Рош, Швейцария

Окончание

Генерическое название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма-производитель
Золедроновая кислота	Акласта	Раствор 100 мл (1 флакон), содержащий 5 мг золедроновой кислоты	Новартис, Швейцария
Комбинированный препарат			
Алендронат и витамин D	Фосаванс	Таблетки, содержащие 91,37 мг алендроната натрия тригидрат, что соответствует содержанию 70 мг алендроновой кислоты, и холекальциферол 2800 МЕ, 4 шт. в упаковке	Мерк Шарп и Доум, США

СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ

Генерическое название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма-производитель	Рекомендуемые дозы
Стронция ранелат	Бивалос	• Саше (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь), 2,0 г стронция ранелата, № 28	Лаборатория Сервье, Франция	• 1 саше в день, через 2 ч после еды на ночь

КАЛЬЦИТОНИН

Генерическое название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма-производитель	Рекомендуемые дозы
Синтетический кальцитонин лосося	Миакальцик	• Раствор для инъекций, ампулы по 1 мл (100 МЕ), № 5 • Спрей назальный дозированный, 200 МЕ/доза, баллоны по 2 мл (14 доз), 1 или 2 баллона в упаковке	Новартис Фарма, Швейцария	• 100 МЕ п/к или в/м, через день • 200–400 МЕ в день интраназально (1–2 введения)
Синтетический кальцитонин лосося	Алостин	Спрей назальный дозированный, 200 МЕ/доза, флаконы по 2 мл (не менее 14 доз), 1 или 2 флакона в упаковке	Генфа медика С.А., Швейцария	200–400 МЕ в день интраназально (1–2 введения)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Препарат	Лекарственная форма и состав	Эффект
Эстроген-содержащие препараты		
Прогинова	Драже N21 с КШ. Эстрадиола валерат 2 мг	Эстрогенный
Климара	Пластырь N4. 17-ß эстрадиол 3,9 мг на 7 дней. Экскреция 50 мкг эстрадиола в сутки	Эстрогенный
Дивигель	Гель для наружного применения. Пакетики N28. 1 пакетик — эстрадиол гемигидрат 500 мкг или эстрадиол гемигидрат 1 мг	Эстрогенный

Эстрожель	Гель для наружного применения: 80 г в тубе. В одной дозе 1,5 мг 17-ß эстрадиола	Эстрогенный
Комбинированные эстроген-гестагенные препараты для циклической гормональной терапии		
Цикло-Прогинова	Драже N21 (эстрадиола валерат 2 мг N11; эстрадиола валерат 2 мг+норгестрел 0,5 мг N10)	Эстрогенный и гестагенный

Окончание

Препарат	Лекарственная форма и состав	Эффект
Климонорм	Таблетки N21 (эстрадиола валерат 2 мг N9; эстрадиола валерат 2 мг + левоноргестрел 150 мкг N12	Эстрогенный и гестагенный
Климен	Драже N21 (эстрадиола валерат 2 мг N11; Эстрадиола валерат 2 мг + ципротерон ацетат 1 мг N10)	Эстрогенный, гестагенный, антиандрогенный
Дивина	Таблетки N21 (эстрадиола валерат 2 мг N11; эстрадиола валерат 2 мг + медроксипрогестерона ацетат 10 мг N10)	Эстрогенный и гестагенный
Фемостон 1/10	Таблетки N28.17-ß эстрадиол 1 мг N14, 17-ß эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг № 14	Эстрогенный и гестагенный, андрогенный
Фемостон 2/10	Таблетки N28.17-ß эстрадиол 2 мг N14, 17-ß эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг № 14	Эстрогенный и гестагенный
Комбинированные эстроген-гестагенные препараты для монофазной гормональной терапии в непрерывном режиме		
Индивина	Таблетки N28. Эстрадиола валерат 2 мг + медроксипрогестерона ацетат 5 мг; эстрадиола валерат 1 мг + медроксипрогестерона ацетат 5 мг; эстрадиола валерат 1 мг + медроксипрогестерона ацетат 2,5 мг	Эстрогенный и гестагенный

Анжелик	Таблетки N28.17-ß эстрадиол 1 мг + дроспиренон 2 мг	Эстрогенный и гестагенный
Климодиен	Таблетки N28. Эстрадиола валерат 2 мг + диеногест 2 мг	Эстрогенный и гестагенный
Фемостон 1/5	Таблетки N28. 17-ß эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг	Эстрогенный и гестагенный
Паузогест	Таблетки N28. Эстрадиол 2 мг + норэтистерона ацетат 1 мг	Эстрогенный и гестагенный
Ливиал (тиболон)	Таблетки N28. Тиболон 0,0025 г	Эстрогенный, гестагенный, андрогенный

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D

Генерическое название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма-производитель
1. Монокомпонентные препараты кальция			
Карбонат кальция	Витакальцин	Таблетки, содержащие 250 мг элементарного кальция, 10 шт. в упаковке	Словакофарма, Словакия
	Кальций-Сандоз форте	Шипучие растворимые таблетки, содержащие 500 мг элементарного кальция, 10 и 20 шт. в тубе	Новартис фарма, Швейцария
	Карбонат кальция	Порошок	Россия
	Упсавит кальция	Шипучие растворимые таблетки, содержащие 200 мг элементарного кальция (500 мг карбоната кальция)	УПСА Лаборатория, Франция

Продолжение

Генерическое название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма-производитель
2. Монокомпонентные препараты витамина D			
Эргокальциферол	Эргокальциферол (витамин D2)	Драже, содержащие 500 МЕ эргокальциферола	Ай Си Эн Фармасьютикалс, США
	Эргокальциферол (витамин D2)	0,125% масляный раствор для приёма внутрь, 1 мл (30 капель) содержит 0,5 мг (20 тыс. МЕ) эргокальциферола, флакон 10 мл	НПК ЭХО, Россия
Колекальциферол	Вигантол	Масляный раствор для приёма внутрь, 1 мл (30 капель) содержит 0,5 мг (20 тыс. МЕ) колекальциферола, флакон 5, 10 или 30 мл	Мерк KGaA, Германия
	Видехол	0,125 и 0,25% масляный раствор для приёма внутрь, флакон 10 мл	НПК ЭХО, Россия
	Колекальциферол (витамин D3)	Водный раствор для приёма внутрь, 1 мл 15 тыс. МЕ колекальциферола, флакон 10 мл	Терпол PF, S.A., Польша
3. Комбинированные препараты, содержащие кальций и/или витамин D			
Карбонат кальция, аскорбиновая кислота	Кальций+ витамин С	Шипучие растворимые таблетки, содержащие 500 мг карбоната кальция и 180 мг аскорбиновой кислоты, 12 шт. в пенале	Натур продукт, Франция
Карбонат кальция, колекальциферол	Кальций Д3 Никомед	Жевательные таблетки, содержащие 500 мг элементарного кальция (1250 мг карбоната кальция) и 200 МЕ колекальциферола, 20, 50 и 100 шт. во флаконе	Никомед фарма, Норвегия
	Кальций Д3 Никомед Форте	Жевательные таблетки, содержащие 500 мг элементарного кальция (1250 мг карбоната кальция) и 400 МЕ колекальциферола, 30, 60 и 120 шт. во флаконе	Никомед фарма, Норвегия
	Кальций+ Витамин Д3 Витрум®	Таблетки, содержащие, 500 мг элементарного кальция (1250 мг карбоната кальция), 200 МЕ колекальциферола, 30, 60 и 100 шт. во флаконе	Юнифарма, США
	Натекаль Д3	Жевательные таблетки, содержащие 600 мг элементарного кальция (1500 мг карбоната кальция) и 400 МЕ колекальциферола, 60 шт. во флаконе	Италфармако, Италия
Карбонат и цитрат кальция, колекальциферол, цинка оксид, меди оксид, марганца сульфат, натрия борат	Кальцемин	Таблетки, содержащие, 250 мг элементарного кальция, 50 МЕ колекальциферола, 7,5 мг цинка, 0,5 мг меди, 0,5 мг марганца, 50 мг бора, 30, 60, 100 и 120 шт. во флаконе	Байер АГ, Германия

Окончание

Генерическое название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма-производитель
Карбонат и цитрат кальция, колекальциферол, магния оксид, цинка оксид, меди оксид, марганца сульфат, натрия борат	Витрум® остеомаг	Таблетки, содержащие, 600 мг элементарного кальция, 200 МЕ колекальциферола, 40 мг магния, 7,5 мг цинка, 1 мг меди, 1,8 мг марганца, 250 мг бора, 30 и 60 шт. во флаконе	Юнифарма, США
	Кальцемин адванс	Таблетки, содержащие 500 мг элементарного кальция, 200 МЕ колекальциферола, 40 мг магния, 7,5 мг цинка, 1 мг меди, 1,8 мг марганца, 250 мг бора, 30, 60, 100 и 120 шт. во флаконе	Байер АГ, Германия
Карбонат кальция, колекальциферол, ретинол, аскорбиновая кислота, пиридоксин, фосфор	Кальцинова	Таблетки, содержащие 100 мг элементарного кальция, 100 МЕ колекальциферола, 1000 МЕ ретинола, 15 мг аскорбиновой кислоты, 400 мкг пиридоксина, 77 мг фосфора, 27 шт. в упаковке	KRKA, Словения
Карбонат кальция, колекальциферол, аскорбиновая кислота, фетоменадион, пиридоксина гидрохлорид	Вектрум® кальций	Жевательные таблетки, содержащие 200 мг элементарного кальция, 200 МЕ колекальциферола, фитоменадиона 200 мкг, аскорбиновой кислоты 60 мг, пиридоксина гидрохлорида 2,4 мг, 30 шт. в упаковке	Акрихин, Россия
Оссеин-гидроксиапатитное соединение	Остеогенон	Таблетки, содержащие 830 мг оссеин-гидроксиапатитного соединения, упаковка 40 шт.	Пьер Фабр медикамент, Франция

Активные метаболиты витамина D

Генерическое название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма-производитель
Кальцитриол	Рокальтрол	Капсулы 0,25, 0,5 мкг	Ф. Хоффман Ля Рош, Швейцария
Кальцитриол	Кальцитриол	Капсулы, содержащие 0,25 и 1 мкг кальцитриола, 10, 30 или 60 шт. в упаковке	Тева Фармацевтические предприятия Лтд., Израиль
Альфакальцидол	Альфа Д3-Тева	Капсулы 0,25, 1 мкг	Тева Фармацевтические предприятия Лтд., Израиль
Альфакальцидол	Оксидевит	Субстанция-порошок (ампулы) 0,1, 0,5, 1, 2 г	НПО Витамины, Россия
Альфакальцидол	Этальфа	∨ Капсулы, содержащие 0,25, 0,5, 1 мкг альфакальцидола, 10, 30 или 100 шт. в упаковке; ∨ капли для приёма внутрь, в 1 мл содержится 2 мкг альфакальцидола (в 1 капле около 0,1 мкг), флакон 20 мл; ∨ раствор для внутривенных инъекций 2 мкг в 1 мл, ампулы по 0,5 или 1 мл, 10 шт. в упаковке	Лео Фармасьютикал Продактс, Дания

Окончание

Генерическое название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма-производитель
Альфакальцидол	Ван-Альфа	Таблетки 0,25, 0,5, 1 мкг	Teijin Ltd
Альфакальцидол BP (1-альфа-гидроксивитамин D3), кальция карбонат	Альфадол-Са	Капсулы 0,25 мкг	Panacea Biotec

Другие средства патогенетической терапии остеопороза

Генерическое название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма-производитель
Терипаратид	Форстео	Шприц-ручка 750 мкг (3 мл)	Lilly France
Стронция ранелат	Бивалос	Саше по 2 г активного вещества	Servier
Ралоксифен	Эвиста	Табл. 60 мг	Lilly

Информация для покупателей

По вопросам оптовых закупок просим обращаться
по тел./факс: **(495) 921-39-07, (499) 246-39-47.**

Директор коммерческого отдела
Горячева Ирина Емельяновна
тел.: **8 (916) 876-90-59, 921-39-07**. E-mail: iragor@geotar.ru

Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 4.

Директор филиала в Санкт-Петербурге –
Супонина Людмила Николаевна
тел. **8-916-993-79-84**, **(495) 921-39-07**
E-mail: suponinaln@geotar.ru

Фирменные магазины в г. Москве:

М. «Коньково», м. «Юго-Западная»
ул. Островитянова, д. 1 (РГМУ).
Тел.: **(495) 434-55-29**.
E-mail: sales@geotar.ru
http://www.geotar.ru

М. «Фрунзенская», ул. Трубецкая, д. 8
(ММА им. И.М. Сеченова, корпус НИЦ).
Тел.: **(495) 622-96-21**.
E-mail: sales@geotar.ru
http://www.geotar.ru

119146, Москва, м. «Фрунзенская», Комсомольский пр-т, д. 25.
Тел.: **+7 (495) 245-39-27**. **Дом медицинской книги**

«Книга – почтой»

Тел./факс: **(495) 921-39-07, 228-09-74**.
Начальник отдела «Книга – почтой» – *Кузнецова Юлия Валерьевна*.
Интернет-магазин: www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru; e-mail: bookpost@geotar.ru

Представительство в Республике Казахстан

ТОО «ГЭОТАР МЕДИА-КАЗАХСТАН»
010000, Республика Казахстан, г. Астана,
район Сарыарка, ул. Бейбитшилик, д. 47/1, офис 304.
Генеральный директор *Рахметова Алмагул Кабдешевна*.
Тел.: **8 (7172) 28-01-39,** моб.: **8 (701) 557-89-65.**
E-mail: geotarmedia_kz@mail.ru

Научно-практическое издание

Серия «Клинические рекомендации»

ОСТЕОПОРОЗ

2-е издание, переработанное и дополненное

Под редакцией *О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской*

Подписано в печать 16.02.2009.
Формат 60×90 1/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Объём 17 п.л. Тираж экз. Заказ №

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а,
тел.: (495) 921-39-07, факс: (499) 246-39-47,
e-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru

Отпечатано в ППП «Типография “Наука”».
121099, г. Москва, Шубинский пер., 6.

ISBN 978-5-9704-1190-2

9 785970 411902