

Терапия остеопороза

В.И. Шевцов, А.А. Свешников, Л.А. Смотрова, Н.Ф. Обанина

Osteoporosis therapy

V.I. Shevtsov, A.A. Sveshnikov, L.A. Smotrova, N.F. Obanina

Государственное учреждение науки

Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова, г. Курган
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

В обзоре проанализированы многочисленные источники литературы, позволяющие получить современное представление о механизме действия и эффективности различных фармакологических препаратов, их сочетаний в профилактике и лечении ювенильного, постменопаузального и сенильного остеопороза. Рассмотрен большой вклад ученых РНЦ «ВТО» им. Г.А. Илизарова за последние 25 лет в диагностику и лечение посттравматического и локального остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, диагностика, профилактика, лечение.

A lot of literary sources, allowing to form a modern notion of the mechanism of action and effectiveness of various pharmacological preparations, their combinations in prevention and treatment of juvenile, postmenopausal and senile osteoporosis, have been analyzed in the review. A great contribution of RISC "RTO" scientists to the diagnostics and treatment of posttraumatic and local osteoporosis have been dealt over the last 25 years.

Keywords: osteoporosis, diagnostics, prevention, treatment.

Минеральная плотность костной ткани разная у представителей каждой популяции исходя из географических факторов, особенностей питания, образа жизни, включая подверженность стрессам и степень изменения психологического состояния; физической активности и вредных факторов окружающей среды. У женщин 20-45 лет с нормальной менструальной функцией причиной снижения минеральной плотности может быть нерегулярное питание, дефицит массы тела, неадекватное восполнение минеральных веществ при беременности и лактации. Низкое содержание минералов у матери при беременности отражается и на скелете ребенка, остеопения выявляется даже у новорожденных. Отсутствие должного контроля за содержанием кальция и фосфора в пище ребенка приводит к ювенильному остеопорозу, а он является платформой для этого заболевания у подростков и молодых (до 30 лет) взрослых людей. У 10% женщин после 30 лет причиной остеопении являются ранее не выявленные заболевания ЖКТ и эндокринные дисфункции. На минеральную плотность определенное влияние оказывает ген рецептора витамина D, и это более часто выявляется у молодых людей.

Снижение минеральной плотности коррелирует с небольшой массой тела и низким уровнем

холестерина. Все формы овариальной недостаточности, сопровождающиеся абсолютной и относительной (при отсутствии предовуляторного повышения эстрогенов) гипозестрогемией, составляют группу риска по развитию остеопороза. Выраженность остеопенического синдрома зависит от возраста возникновения заболевания, его отношения к периоду формирования пиковой костной массы и продолжительности заболевания, времени наступления менопаузы. На частоту переломов влияет размер кости.

Но проблема лечения остеопороза в настоящее время остро стоит прежде всего в связи с увеличением продолжительности жизни, главным образом женщин. Для пожилого и старческого возраста характерен дисбаланс между резорбцией кости и костеобразованием, увеличением частоты и активаций БМЕ, ведущих к потере массы кости. В итоге быстро растет число таких больных. После наступления менопаузы потеря костной массы составляет 2-5% за год (в 35-40 лет - 0,3-0,5%) и сохраняется на этом уровне до 60-70 лет. В течение жизни женщина теряет 35% кортикальной кости и 50% - трабекулярной. У мужчин соответственно 15-20 и 20-30%. Поэтому сегодня более половины всех переломов происходит на почве остеопороза. В

Великобритании 20% травматологических коек занято больными с переломами проксимального отдела бедренной кости. Среди больных – 80% женщины [50].

В 50% случаев остеопороз протекает бессимптомно или малосимптомно, или приводит к переломам. В России их число составляет 12%, так как очень мало современных аппаратов для выявления остеопении, а постановка диагноза по рентгенограммам зависит от квалификации врача и остроты его зрения. И даже опытный рентгенолог ставит диагноз при потере массы кости в 20-30% [50].

Максимальные показатели костной массы, например у женщин Санкт-Петербурга, приходятся на возраст 20-29 лет. Затем она начинает медленно снижаться, и в 50 лет риск переломов позвоночника составляет 16%, проксимального отдела бедра – 15%. Уменьшение массы трабекулярной кости у белых женщин происходит наиболее интенсивно через 5-10 лет после менопаузы. На кортикальную кость влияют генетические факторы и состояние метаболизма витамина D.

Словосочетание «терапия остеопороза» включает мероприятия по замедлению или временному прекращению потери костной массы, предотвращению «хрупких» переломов, увеличению двигательной активности, иногда восстановлению трудоспособности и психологического статуса, приводящие в конечном счете к улучшению качества жизни. Несколько необычное содержание понятия «терапия» обусловлено и тем, что болезнь очень часто развивается медленно, бессимптомно или при минимальных, слабо выраженных проявлениях, спонтанных обострениях и периодах ремиссий, диагностируется поздно, нередко при уже имеющих переломах и необратимых изменениях в костях. Лечение требует не только наличия врача, но и терпения, а также активного участия больного.

Главной целью терапии при остеопорозе является снижение частоты переломов. Она строится на двух принципах [53]: патогенетическом (при первичном остеопорозе и большинстве вариантов вторичного) и симптоматическом. При первом усилия направляются на подавление повышенной костной резорбции, стимуляцию костеобразования или на нормализацию обоих процессов. При втором – на сбалансированную по кальцию, фосфору и белкам диету, дозированные физические нагрузки, физиотерапевтические методы, обезболивающие средства и ортопедическое лечение [53].

Патогенетическая медикаментозная терапия и профилактика осуществляются в следующей последовательности: 1) назначение средств, подавляющих резорбцию кости, – эстрогенов, кальцитонина, прогестерона, бисфосфонатов и солей кальция; 2) введение препаратов, влияю-

щих на остеобласты и этим стимулирующих костеобразование – фторидов, синтетических СТГ и ПТГ, анаболических стероидов и андрогенов; 3) применение медикаментов многопланового действия – диуретика тиазида и витамина D₃, остеогенона, фосфатов и тиазидов; 4) ношение бедренных протекторов пожилыми больными с высоким риском падения.

Решение о терапии остеопороза может быть принято и без денситометрического обследования, если: 1) у обследуемого пациента два подтвержденных перелома; 2) длительно назначались глюкокортикоиды в больших дозах; 3) менопауза наступила до 40 лет; 4) человек очень пожилой. В этом случае предпочтение отдают препаратам с положительными системными эффектами – заместительной гормональной терапии, препаратам кальция, витамину D и его метаболитам.

Возможная эффективность терапии может быть продемонстрирована на таком примере: если после наступления менопаузы на пять лет задержать естественную убыль минеральных веществ в скелете, то число переломов уменьшается в два раза. Еще более разительные наблюдения сделаны при обследовании позвоночника: можно не только удержать плотность на прежней величине, но и добиться увеличения на 8%. Число переломов за счет этого на протяжении двух лет уменьшается на 50%.

Рассмотрим влияние гормонов, минеральных и пищевых добавок, лекарственных препаратов на минеральную плотность костей скелета.

Эстрогены. Наиболее эффективной профилактикой и терапией постменопаузального остеопороза является заместительная гормонотерапия, которая относится к первой линии антирезорбтивных средств. При ней процессы резорбции костной ткани начинают тормозиться уже на 2-3-м месяцах лечения. Это доказано с помощью маркеров костной резорбции. Через 9-12 месяцев терапии блокада резорбции доказывается и при исследовании минеральной плотности [52].

Эстрогены связываются со специфическими эстрогенными рецепторами на остеобластах и остеокластах, поэтому губчатое вещество кости называют третьим органом-мишенью [47] для половых гормонов (после матки и молочных желез). Большая подверженность влиянию эстрогенов трабекулярной кости обусловлена тем, что в ней высокие темпы ремоделирования. Эстрогены воздействуют путем регуляции активности генов нескольких цитокинов и факторов роста, стимуляторов и блокаторов процессов ремоделирования костной ткани. Непрямое влияние эстрогенов на остеокласты может осуществляться посредством модуляции переноса сигнала от остеобластов к клеткам-предшественникам остеокластов. Выявлено не-

сколько изоформ трансформирующего фактора роста (ТФР- β) и показано, что он является изоформой, специфически стимулируемой эстрогенами в остеобластах [39]. Непрямой путь включает уменьшение секреции паратирина и защиту от него [4], а также увеличения образования кальцитонина. Недостаток эстрогенов (и тестостерона) делает кость более чувствительной к действию паратирина.

В течение последнего десятилетия выполнены исследования, расшифровывающие механизм потери костного вещества при дефиците эстрогенов [39]. У овариэктомированных мышей обнаружено достоверное повышение числа остеокластов на поверхности трабекулярных костей и в местах костной резорбции. В очищенных культурах остеокластов человека эстрогены снижали резорбцию и секрецию лизосомных протеиназ. Как в первичных остеобластах, так и в клеточных линиях с фенотипом остеобластов эстрогены усиливали синтез и секрецию коллагена первого типа и дифференциацию клеток с активностью клеточной щелочной фосфатазы [39].

В 1988 г. две независимые группы ученых обнаружили эстрогенные рецепторы (ЭР) в остеобластоподобных клетках [54, 55]. В последующем ЭР были обнаружены на остеокластах, остеоцитах, на трабекулярных активных и неактивных остеобластах и костных эндотелиальных клетках. Число ЭР на костных клетках обычно ниже, чем в репродуктивных органах. Для понимания прямого влияния эстрогенов и селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (тамоксифена, ралоксифена) на костные клетки крайне важным является недавнее открытие второго типа ЭР, а именно ЭР- β . Эти рецепторы по-разному распределены в различных органах и тканях. ЭР- β могут играть существенную роль в этиологии остеопороза [39].

В 1993 году исключительное внимание было обращено на роль половых гормонов в репаративном костеобразовании. Этому предшествовали три сообщения на конференции в Гонконге, а также решение американской ортопедической Академии о выделении на изучение этого вопроса 650 млн. долларов. В связи с этим хотелось бы обратить внимание на то, что нами роль половых гормонов в репаративном костеобразовании изучается с 1983 года и к 1986 году был изучен гормональный фон у 536 больных после травм и при удлинении конечности [57, 58].

Эстрогены, как и тестостерон, стимулируют включение 1,25-дигидроксивитамина D_3 в остеобласты [3], так как остеоциты имеют рецепторы этого витамина.

С наступлением менопаузы на фоне дефицита половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и тестостерона) тормозится процесс костеобразования, особенно в первые 5 лет [47].

Для заместительной гормонотерапии выработаны следующие основные положения [47]: 1) использование натуральных эстрогенов и их аналогов; 2) дозы эстрогенов должны быть низкими и соответствовать уровню эндогенного эстрадиола в ранней фолликулярной фазе у молодых женщин; 3) сочетание эстрогенов с прогестероном или (редко) с андрогенами, чтобы исключить гиперплазию эндометрия, а также для снижения частоты рака эндометрия; 4) при удаленной матке назначается монотерапия эстрогенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме; 5) продолжительность гормонотерапии или гормонотерапии для профилактики остеопороза и атеросклероза составляет 5-7 лет.

В менопаузе рекомендуют 2-х и 3-х фазные гормональные препараты (климен, климонорм, дивина, циклопрогинова, трисиквенс). В постменопаузе рекомендуются: клиогест, ливинал, дивитрен, гинодиан-депо, позволяющие свести к минимуму или вообще исключить менструальноподобную реакцию [47].

Наибольший эффект при профилактике и терапии постменопаузного остеопороза (он встречается в развитых странах у 30-35% женщин) дают эстрогены в сочетании с гестагенами. Они являются главным антирезорбтивным средством. Уменьшаются число переломов, проявления урогенитальных расстройств в менопаузе и риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Среди препаратов для заместительной гормональной терапии важное место занимает климонорм. Эстрогенный компонент этого препарата – эстрадиола валериат – проявляет выраженную антирезорбтивную активность. Присутствие в его составе прогестина с сильными гестагенными свойствами – левоноргестрела, обладающего также незначительной остаточной андрогенной активностью, придает этому препарату некоторые анаболические свойства.

Применение климонорма в течение 12 месяцев у женщин 44-74 лет повышало, по одним данным, минеральную плотность трабекулярных структур на 7%, кортикальной кости – на 12%. Есть и другие наблюдения, свидетельствующие о том, что у женщин в возрасте 43-63 лет минеральная плотность увеличивалась в позвоночнике через 6 месяцев на 4,3%, через 12 месяцев – на 8%. В итоге следует указать, что климонорм – эффективное патогенетическое средство при условии тщательного контроля за терапией и учете противопоказаний к заместительной гормональной терапии.

Для профилактики постменопаузного остеопороза и снятия болевого синдрома в нижней части спины женщинам в возрасте 43-56 лет в течение 3,6 лет назначают комбинированный двухфазный препарат фемостон. Одновременно назначают кальций- D_3 фирмы «Никомед». Пе-

ред началом терапии больные сами оценивали силу болевого синдрома по 10-балльной шкале. Начальная его сила $8 \pm 0,2$ балла. Наряду с оценкой интенсивности боли по психологическим тестам следует оценивать астено-депрессивные проявления. О них следует упомянуть по тому, что при наступлении менопаузы страдает прежде всего психика женщины. Используя заместительную терапию, удастся быстрее и эффективнее купировать болевой синдром (до $2,6 \pm 0,1$ балла) и отклонения в психике.

У женщин 48-56 лет в течение 12 месяцев применяли клиогест (Ново-Нордиск) в сочетании с диетой, богатой кальцием. Наблюдали положительные изменения минеральной плотности.

При наблюдении за 240 тысячами женщин, которым вводили эстрогены, выяснилось, что риск рака яичников возрастал с 1,4% при введении в течение 6-10 лет до 1,7% при длительности инъекций более 11 лет [6]. Такие же цифры и при возникновении рака груди [7]. Добавление прогестина не увеличивает риск рака.

Результат проводимой терапии может быть показан и на таком примере: в течение двух лет у 43 женщин в раннем постменопаузном периоде (45-54 года) изучали влияние гормонов (на первом году подкожное введение 17-эстрадиола, на втором - в комбинации с прогестероном), а также ежедневного перорального введения 2 г кальция на МП в костях предплечья, позвоночника и всем теле. При лечении гормонами дальнейшего уменьшения минералов не происходило, в то время как в контроле их величина снижалась. При лечении кальцием наблюдалась тенденция к замедлению потери минералов в компактной кости (предплечье, все тело), в позвоночнике и дистальном радиусе снижалось, как и в контроле. Результаты исследований показали, что его добавка не так эффективна, как эстрогенная терапия. Она лишь незначительно уменьшает потерю кортикальной кости и не влияет на деминерализацию трабекулярной. В настоящее время создаются и испытываются препараты с меньшим влиянием на молочную железу и эндометрий. Растет интерес к антиэстрогенам.

Таким образом, в патогенезе постменопаузного остеопороза заместительная гормональная терапия (ЗГТ), как правило, оказывает выраженный антирезорбтивный эффект. Использование ЗГТ в течение одного года позволяет лишь блокировать процесс резорбции, а в последующем отмечается увеличение массы костной ткани [47]. Изменения наиболее заметны в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости. В шейке бедренной кости эстрогены способны поднять минеральную плотность (МП) только на 2% за год. В лучевой кости под влиянием эстрогенов и фтористого натрия про-

цесс естественного снижения минералов только приостанавливается. Назначение кальция эффекта не дало. У нелечившихся женщин наблюдалось снижение МП на 1% за год [8].

Применение ЗГТ в течение 6 лет снижает риск переломов на 50-60% [51]. Полная нормализация не происходит, и остеопения остается. На 50% уменьшается смертность от ишемической болезни сердца и инсульта.

Назначение ЗГТ требует большой ответственности от лечащего врача. Строго индивидуальный подбор препарата проводится гинекологом с учетом анамнеза, гинекологического статуса и противопоказаний. ЗГТ назначают пациенткам, которые активно сотрудничают с врачом и пунктуально выполняют все рекомендации. Доза эстрогенов не должна быть меньше 0,625 мг конъюгированного эстрогена в сутки. Следует контролировать состояние свертывающей системы крови, функции печени. Осмотр гинеколога должен проводиться один раз в полгода, один раз в год необходимо делать УЗИ органов малого таза и маммографию.

Гормоны должны назначаться для профилактики переломов не позднее трех лет от начала менопаузы. Бессмысленно применять эстрогены при уже имеющемся остеопорозе. Результаты денситометрии - наиболее важный показатель недостатка эстрогенов. Недавние исследования в Швеции [5] в течение 6 лет на 23 тысячах женщин показали, что если введение сильнодействующих эстрогенов (эстрадиол) с прогестинами начинается сразу после менопаузы, то риск переломов уменьшается на 30-40%.

Противопоказанием к назначению эстрогенов является наличие в анамнезе эстрогенного рака матки или молочных желез. Заболевания сердца являются относительным противопоказанием в силу возможности возникновения тромбозов.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР). Они защищают кость от потери минералов и риска переломов. К числу таких препаратов относится нестероидный «анти-эстроген» - тамоксифен. Эффект обусловлен уменьшением обмена веществ кости, но в концевом скелете он незначителен. Кроме этого он оказывает стимулирующее действие на эндометрий. Он является антагонистом эстрогенов в молочных железах и широко используется в онкологии.

СМЭР 2 поколения являются ралоксифен, кеоксифен, дролоксифен. Ралоксифен, подобно эстрогенам, увеличивает минеральную плотность костей. Его назначают без солей кальция. Препарат хорошо переносится, серьезных побочных эффектов у него нет, не обнаружено отрицательного воздействия на эндометрий и молочные железы. При ежедневной дозе 60 мг через год МП в поясничном отделе позвоночни-

ка возрастала на $3,4 \pm 0,85\%$, в проксимальном отделе бедренной кости – на 1-2%.

Для женщин с высоким риском в плане рака молочной железы наиболее подходит тамоксифен, эндометрия - ралоксифен, дролоксифен и препарат "ORG OD 14". Имеется также прогестинный агент, такой как дезогестрел с меньшим влиянием на липидный обмен.

Гормоны, физическая активность и масса тела оказывают особенно заметное влияние в возрасте 45-59 лет.

Кальцитонин (КТ, синоним – тирокальцитонин) – пептидный гормон, секретируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Зарегистрирован и применяется в 80 странах, в частности в Японии, Италии, как лечебный фактор при остеопорозе. К числу базисных препаратов, применяемых для лечения и профилактики остеопороза, относится миакальцик – синтетический КТ лосося фирмы «Новартис». Переносимость препарата хорошая, особенно при интраназальном применении. Механизм действия аналогичен действию КТ человека: ингибирует резорбцию костной ткани, взаимодействуя со специфическими рецепторами на остеокластах, что приводит к подавлению их активности и движению к месту резорбции. Влияет на скорость образования новых остеокластов. Способен стимулировать образование новой кости за счет влияния на остеобласты, участвует в поддержании гомеостаза кальция и обладает значительным анальгетическим действием. При постменопаузном остеопорозе приводит к увеличению минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника. Благодаря этим свойствам является эффективным средством для лечения и профилактики остеопороза.

При введении кальцитонина (миакальцика) одновременно назначают препараты кальция, которые комбинируют с витамином D_3 .

Кальцитонин (в инъекциях, через нос, в свечах) тормозит резорбцию кости при остеопорозе в периферическом скелете и даже увеличивает в позвоночнике [23]. У 33 женщин 69 лет введение его в дозе 100 IU/день (10 дней в месяц) в течение 2-х лет привело к увеличению суммарного значения минералов на 3% [24], а в контроле (без введения) – к снижению на 5%. За счет увеличения МП в позвоночнике на 16% число деформаций уменьшилось на 60%. В контроле число переломов увеличилось на 45%. Есть также сведения о том, что лечение кальцитонином в течение 12 месяцев привело к увеличению МП в позвоночнике и предплечье на 8% [24].

Наблюдали больных с переломами проксимального отдела бедренной кости у лиц пожилого возраста. У 20% пострадавших были переломы и других локализаций. Одной группе таких больных давали миакальцик, второй – пре-

параты кальция в суточной дозе 1,5 г. Через полгода у большинства больных, получавших миакальцик, отмечено увеличение плотности [42].

Возможны и транзиторные реакции: чувство жжения в носу, чихание, эритема слизистой оболочки, чувство жара, головная боль и тошнота. При парентеральном введении наблюдаются боли в животе.

Бисфосфонаты (БФ) являются наиболее мощными, эффективными по антирезорбтивному действию и перспективными [44]. Уменьшают риск возникновения переломов на 50-70%.

БФ являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата и обладают свойствами эндогенного регулятора костного обмена. Небольшие отличия БФ от пирофосфата в химической формуле делают их устойчивыми к ферментному гидролизу сывороточными пирофосфатазами и позволяют производить замены боковых цепей, синтезируя препараты с различными биологическими характеристиками. Это свойство делает их одними из самых перспективных классов препаратов для профилактики и лечения ОП [44].

Основным свойством БФ является их способность подавлять патологическую костную резорбцию, не оказывая существенного действия на нормальное ремоделирование кости. Предполагают, что физико-химические свойства определяются главным образом базовой Р-С-Р структурой БФ, которая необходима для связывания с гидроксипатитом. Эта структура также обеспечивает селективное накопление БФ в костной ткани, метаболическую активность и быстрое выведение их с мочой. Антирезорбтивная активность БФ зависит от структуры боковых цепей. Например, этидронат ингибирует костную резорбцию только в высокой концентрации, которая приближается к той, при которой ослабляется нормальная минерализация костей.

На клеточном уровне БФ подавляют активность зрелых остеокластов и дифференцировку предшественников остеокластов, что приводит к уменьшению глубины резорбционной полости в кортикальных и трабекулярных костях. В реализации этих эффектов могут принимать участие разные механизмы, в том числе индукция апоптоза, ведущего к уменьшению продолжительности жизни остеокластов.

БФ подразделяются по антирезорбтивному действию на три группы. К первой относятся препараты с короткими гидроксильными боковыми цепями - этидронат (лидронел, ксидифон), клондронат (лодронат, бонифос, оstack). Одним из отрицательных свойств препаратов первой группы является способность нарушать минерализацию вновь образованного остеоида, что выражается в формировании неполноценной, хрупкой, снова склонной к переломам кости, за

рубежом называемой "замороженной костью".

Однако другие БФ (второй и третьей групп) обладают более селективной антирезорбтивной активностью, которая проявляется в концентрациях, не оказывающих существенного влияния на минерализацию кости.

Ко второй группе относятся препараты с концевыми аминогруппами - алендронат (фосамакс), памидронат (аминомакс, аредиа), тилудронат, ибандронат. К третьей группе - с циклическими боковыми цепями (ризедронат, инкодронат, золедронат).

В России для лечения ОП зарегистрированы только 2 препарата: отечественный ксидифон (аналог этидроната, как выше указано, нарушает минерализацию вновь образованного остеоида) и алендронат (фосамакс).

Этидронат (аналог ксидифон) является первым БФ, который был применен в клинической практике с целью замедления прогрессирования ОП. Терапию этидронатом рекомендуется проводить по следующей схеме: в течение 14 дней по 400 мг в сутки, затем 12 недель - прием солей кальция. Такая схема напоминает естественный процесс ремоделирования костной ткани и позволяет избежать нарушения минерализации.

В клинической практике используется и ряд других препаратов: ибандронат, золедронат, этидронат, клондронат, памидронат (аредиа, аминомакс), тилудронат и резидронат.

Для лечения злокачественной гиперкальциемии и болезни Педжета зарегистрированы бонифос (клондронат) и аредиа (памидронат). Они могут использоваться и для лечения остеопороза [44].

Новое поколение БФ (аредиа, фирма «Novartis Pharma»; бондронат - «La Roche») эффективно не только для профилактики вторичного остеопороза, но и обладает противоревматической активностью и используется в ревматологии.

В последние три года лидирует алендронат (фосамакс). Он наиболее хорошо изучен. Испытания в течение 5 лет фосамакса в США и ряде европейских стран, охватившие более 2 тысяч женщин с постменопаузным ОП, показали не только возможность сохранения костной массы, но и увеличение минеральной плотности в различных областях скелета (от 2 до 10%), особенно в позвоночнике, снижение прогрессирования деформаций позвонков и частоты возникновения новых переломов (на 51 % - переломов шейки бедра, на 47% - компрессионных переломов позвонков, на 90% - различных деформаций позвонков). Известно, что снижение частоты переломов является основным показателем эффективности антиостеопоретической терапии. Несмотря на то, что большая часть исследований выполнена на контингенте с постменопаузным ОП, алендронат успешно применялся и при

других формах ОП (сенильном, вторичном и ювенильном).

После его приема на 48% уменьшается риск возникновения повторных переломов позвонков. Аллендронат (фосамакс) успешно применяется не только при постменопаузном остеопорозе, но и при вторичном, ювенильном и сенильном. Он назначается с осторожностью у больных с патологией верхних отделов пищеварительного тракта [44].

Многочисленные клинические исследования свойств БФ показали не только способность их сохранять костную массу, но и увеличивать минеральную плотность в различных областях скелета, снижать частоту возникновения новых переломов и прогрессирование деформаций позвонков.

БФ увеличивают костную массу на 1% или на 15-20 г минералов (6-8 г Са). Объем трабекулярной кости обычно возрастает на 4%. При сильно выраженном остеопорозе может наблюдаться увеличение и до 10% (200 г минералов). Эффект обуславливается уменьшением обмена и перестройки трабекулярной кости осевого скелета. В компактной кости он менее заметен. БФ способны поддерживать плотность на постоянном уровне в течение 10 лет. Они увеличивают МП в позвоночнике после двух лет приема на 4-7%, в проксимальном отделе бедра - на 2-3% и на 1% - во всем теле [27]. Риск переломов уменьшается на 30-40%.

В России в течение последних 10 лет для лечения ОП используют отечественный БФ - ксидифон в виде 2% раствора в дозе 5 - 7 мг на кг массы тела в течение 1 месяца приема, затем 1-2 месяца - перерыв. Имеется опыт использования ксидифона при постменопаузном и вторичном остеопорозе (при ревматических заболеваниях). Была показана возможность снижения скорости резорбции, сохранения костной массы и способность повышать минеральную плотность в среднем на 2%. При посттравматическом остеопорозе и при удлинении конечностей не применяется.

При пероральном приеме в течение 24 часов в ЖКТ всасывается лишь небольшая часть препарата (3,5% этидроната и 0,75% аллендроната). Время приема пищи оказывает большое влияние на абсорбцию, поэтому их принимают до еды. БФ в организме практически не подвергаются метаболизму, абсорбируются и выводятся в неизменном виде. С фосфатом кальция связывается 20-50% абсорбированного вещества, депонируется в костной ткани после прекращения лечения и остается там в течение многих лет, оказывая около 1 года действие на костную ткань.

Таким образом, БФ являются, безусловно, одними из эффективных и перспективных препаратов антирезорбтивного действия.

Все БФ обладают способностью снижать уровень кальция в крови и поэтому должны применяться в сочетании с препаратами кальция.

Противопоказаниями к лечению БФ являются обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сочетание ОП с остеомалацией, гипокальциемией. Это относится особенно к фоссамаксу из-за выраженного ulcerогенного действия аминокислотосодержащих фосфонатов. Поэтому он должен назначаться с осторожностью пациентам с патологией верхних отделов пищеварительного тракта.

Остеохин. Используется для профилактики посттравматического остеопороза, а также возникающего в процессе удлинения конечности усиления минерализации вновь формируемой кости. Он является синтетическим производным содержащегося в пищевых продуктах (овощи, фрукты) изофлавона - одного из представителей флавоноидов. Время всасывания после приема около двух часов, с пищей быстрее. Не накапливается в организме. Флавоноиды обладают противовоспалительным, противоаллергическим, антиатеросклеротическим, антивирусным и другими свойствами. Стимулируют митохондриальное окислительное фосфорилирование [14]. Потенцируют эффект эстрогенов, но без присущей эстрогенам активности.

Применительно к больным остеопорозом основное значение имеет воздействие иприфлавона на костный метаболизм. У остеобластов есть специфические для него рецепторы [15]. Он стимулирует синтез коллагена, вероятно, за счет активации пролингидроксилазы [16]. Быстро приводит к анальгезирующему эффекту - уже через месяц исчезают боли в костях в покое и при движении у больных остеопорозом, а также при воспалении суставов и парадонтозе [17].

Нами в условиях чрескостного остеосинтеза анальгезирующий эффект обнаружен у больных после переломов и удлинения конечностей уже на 3-4 неделях [16]. Боли снимались в результате торможения активности циклооксигеназы и липооксигеназы простагландинов [19] и уменьшения образования арахидоновой кислоты. Прекращение болей сопровождалось улучшением общего состояния больного и деятельности центральной нервной системы. В силу этого улучшалось качество жизни больных.

На интенсивность ремоделирования костной массы влияют также оксидевид, ксидифон, фоссамакс, остеогенон и другие препараты.

Роль жировой ткани. Изучено влияние тучности на МП в поясничном отделе позвоночника у женщин 45-71 года. Наступление менопаузы у них не приводило к снижению МП. При избытке массы на 13-15 кг у пред- и постменопаузальных женщин плотность была выше на 25% по сравнению с женщинами с нормальной

массой тела. Из этого сделан вывод: даже умеренная тучность защищает от постменопаузной потери МП кости, так как жировая ткань обладает способностью превращать андростендион в эстрон. Имеет значение механическое давление избыточного веса тела на позвоночник и резистентность кости к переломам, особенно трабекулярной.

Обращено внимание на то, что у женщин, ведущих сидячий образ жизни (по сравнению с теми, кто работает стоя), в большей мере снижена нагрузка на бедренную кость, чем на позвоночник, что ведет к более интенсивному уменьшению МП в шейке и диафизе этой кости.

Фтористые соединения. Действующим началом является активный фтор. Обнаружено, что фторид натрия и монофторфосфат натрия способны значительно увеличивать массу трабекулярной кости с связи с увеличением популяции остеобластических клеток, так как повышают уровень фосфотирозинсодержащих протеинов и способствуют усилению митогенного сигнала под влиянием эндогенных факторов роста [40].

Фтор обладает также антирезорбтивным действием, механизм которого определяется способностью замещать ионы гидроксидов в кристаллической решетке гидроксиапатита. Образующийся фторапатит более устойчив к резорбции.

Кристаллы фторапатита способны индуцировать пьезоэлектрический ток, который по своим параметрам превосходит таковой у гидроксиапатита, тем самым более интенсивно стимулируют остеогенную активность остеобластов вдоль линий механической нагрузки. В настоящее время получены данные, что малые количества солей фтора при циклическом назначении (по 5 дней на каждой неделе в течение 2,5 лет) и длительности лечения не менее 3 лет способны снизить риск развития новых переломов. Цикличность приема уменьшала частоту побочных эффектов [40]. Учитывая способность фтористого натрия образовывать с кальцием в кишечнике нерастворимое соединение, следует соблюдать интервал не менее двух часов между приемом препаратов фторида натрия и кальция, или кальцийсодержащих продуктов. Основным критерием эффективности препаратов является уменьшение боли [40].

В последние годы появилось новое поколение фторсодержащих препаратов, таких как монофторфосфат натрия. Таким фтористым соединением, объединившим в себе органическую соль фтора и кальция, является тридин. Он обладает выраженным анальгетическим действием. В губчатой кости минеральная плотность увеличилась на 5,3-8,9% [40]. Хорошая переносимость фтористых препаратов дает основание рекомендовать их при лечении постменопаузной, сенильной и других форм остеопороза с

высоким риском переломов тел позвонков.

Использование фторидов целесообразно в качестве возможной альтернативы заместительной гормонотерапии при постменопаузном остеопорозе и остеопении, особенно в поясничном отделе позвоночника. Сочетание оссина с клиогестом позволило снизить дозу гормонов [40].

Фтористые соединения чрезвычайно эффективны в стимуляции остеобластов и особенно активны на периостальной и эндостальной поверхностях, где они концентрируются [25]. Подобно витамину D₃, они уменьшают резорбтивное влияние кортикостероидов на эндостальный край компактной кости.

Принимают их по 50 мг ежедневно. При введении оптимальных доз уменьшает риск переломов позвоночника за счет увеличения МП на 7%/год.

Хороший эффект достигается при добавлении фтористого натрия в воду. Однако количество переломов проксимального конца бедренной кости уменьшается незначительно. Результаты ощутимы только через 10 лет после приема такой воды.

У 40 постменопаузных женщин в возрасте 66,5±4,7 лет провели такое наблюдение: им ежедневно давали в течение 6 месяцев NaF по 50 мг/день, элементарный Са по 1200 мг/день и 2000 М.Е. витамина D₃. Контрольная группа (n = 13) не принимала никаких медикаментов. Определяли метаболизм Са и Р и сывороточный уровень остеокальцина и щелочной фосфатазы. Достигнуто значительное увеличение концентрации остеокальцина и сывороточной щелочной фосфатазы после 3 месяцев с тенденцией к дальнейшему увеличению в последующие 3 месяца.

Анаболические стероиды (АС) давно используются в лечении ОП. По химической структуре относятся к натуральным андрогенам, отличаясь от них мощным анаболическим действием на синтез белка, но у них меньше выражен андрогенный эффект. Основное действие АС на костные клетки заключается в дозозависимом увеличении их клеточной пролиферации и активности щелочной фосфатазы, продуцируемой остеобластами [45]. Частично этот эффект опосредован ИФР-II за счет увеличения числа рецепторов к нему и увеличению его митогенной активности. К настоящему времени АС потеряли значение для монотерапии ОП, так как обладают значительным количеством побочных эффектов при длительном непрерывном применении, особенно у женщин. Однако их использование показано у пожилых больных с низкой массой тела и мышечной слабостью, при стероидном ОП и у мужчин в комплексной терапии. Предпочтительны инъекционные препараты пролонгированного действия (нандролон деканоата или ретаболила) прерывистыми кур-

сами [45].

Андрогены играют существенную роль в костном метаболизме как у женщин, так и у мужчин. Прямой эффект действия на кость обусловлен наличием андрогенных рецепторов. Андрогены увеличивают пролиферацию остеобластов [53]. Действие может быть и опосредованным через эстрогенные рецепторы, после превращения (при участии ароматазы) андрогена в эстроген. Неароматизированный дигидротестостерон увеличивает продукцию трансформирующего ростового фактора β, повышает количество рецепторов к ИРФ-2 в костных клетках, увеличивает активность ЦФ и синтез проколлагена I типа, что приводит к усилению функции остеобластов [53]. Андрогены увеличивают силу и прочность скелетных мышц [56].

Паратиреоидный гормон (ПТГ) является главным регулятором кальциевого обмена. В малых дозах обладает анаболическим эффектом [45]. Доказано наличие рецепторов для ПТГ на остеобластах, но нет убедительных данных о наличии его рецепторов на остеокластах. Избирательное действие на остеобласты включает в себя стимуляцию продукции плазминогенного активатора их активности, коллагеназы и тканевого ингибитора металлопротеиназы. Этот гормон стимулирует синтез остеобластами инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I) - важнейшего ростового фактора, который повышает выработку коллагена I типа и других компонентов костного матрикса [20, 45]. Таким образом, ПТГ действует прямо на остеобласты и реализация его костно-резорбирующего действия опосредована через остеобласты, которые отвечают за стимуляцию костеобразования [45].

ПТГ применяют в комбинации с другими препаратами (активными метаболитами витамина D, эстрогенами, кальцитонином) для дополнительного воздействия на кортикальную кость. Остается неясным его катаболическое влияние на некоторые участки скелета, не уточнены оптимальные дозы, режимы лечения и наилучшие комбинации с другими средствами для лечения ОП [45].

Под влиянием ПТГ минеральная плотность изменялась следующим образом: в течение 6 месяцев в позвоночнике она возрастала на 1% (в контрольной группе без его введения – уменьшалась на 3%), а в бедренной кости – на 2%. За 18 месяцев МП в позвоночнике повышалась на 10% и несколько уменьшалась в шейке бедренной кости. Можно ожидать уменьшения риска возникновения новых переломов (особенно в позвоночнике) до 50%. Пока до конца не ясно, требуется ли в этом случае сопутствующая терапия эстрогенами или витамином D₃, так как при этом могут появиться камни в почках.

В последние годы установлено, что паратирин воздействует на образование (утолщение)

существующей трабекулярной кости. Он может стимулировать образование и компактной кости [19].

У старых людей концентрация ПТГ может увеличиваться, а абсорбция кальция уменьшаться [18]. В итоге тормозится образование кости.

Побочные явления при лечении препаратами ПТГ возникают редко. В настоящее время известны инъекционная лекарственная форма, испытывается ПТГ в виде назального спрея и накожного пластыря [45].

Соматотропный гормон (СТГ). На остеобластах имеются рецепторы к этому гормону. Прямые эффекты на кость лимитированы очень низким уровнем рецепции к нему в костной ткани. Действие на кость связано с образованием в ней таких местных факторов, как ИФР- I, трансформирующего ростового фактора β , костного морфогенетического белка и др. СТГ оказывает стимулирующий эффект на пролиферацию хондроцитов внутри ростовой пластинки [53].

СТГ, действуя через ИФР-1, активирует 1α гидролазу почек, увеличивая превращение транспортной формы витамина D в его активный метаболит – кальцитриол. В результате увеличивается абсорбция кальция и фосфатов в кишечнике. Кроме того, СТГ увеличивает реабсорбцию фосфатов в почках [53]. Секретия СТГ и образование ИФР- I уменьшаются с возрастом как у мужчин, так и у женщин. Назначение СТГ в дозе 30-120 мкг/кг стимулирует костеобразование и костную резорбцию, причем первое в большей степени, при этом минеральная плотность в позвоночнике за 6 месяцев увеличивается на 1,6 - 3,0% [45].

В ряде случаев наблюдаются такие побочные явления, как повышение АД, отеки и нарушение толерантности к глюкозе. Не вызывает сомнений необходимость длительного лечения препаратами СТГ взрослых и детей с остеопенией, обусловленной его дефицитом [45].

Соматотропин и инсулиноподобный фактор роста при лечении практически здоровых старых людей увеличивали обмен веществ в кости и уменьшали массу жировой ткани. При введении их в течение года минеральная плотность в позвоночнике и лучевой кости возрастала на 4% [28].

Витамин D. У него два метаболита – альфакальцидол ($24R,25(OH)_2D_3$) и кальцитриол ($1,25(OH)_2D_3$). Последний образуется либо из витамина D (витамина D_2 - эргокальциферола), поступающего с пищей, либо образующегося в коже (витамина D_3 - холекальциферола) под влиянием ультрафиолетовых лучей из провитамина D. В печени под влиянием 25-гидроксилазы происходит превращение в транспортную форму витамина – гидроксиколекальциферол ($25DH_3$). Следующий этап метабо-

лизма происходит в эпителии проксимальных почечных канальцев под влиянием ПТГ, эстрогенов, СТГ, пролактина, инсулина, кальцитонина. Образуются два активных метаболита: под влиянием 1α гидролазы - $1\alpha, 25$ -дигидроксиколекальциферол $1,25(OH)_2D_3$, а под влиянием 24R-гидролазы – $24R, 25(OH)_2D_3$. Биологическое действие активных метаболитов витамина D (в частности, кальцитриола) заключается главным образом в стимуляции кишечной абсорбции кальция и фосфора и доставке их к органам и тканям, активации костного обмена и усиления экскреции кальция с мочой. Второй метаболит витамина D – $24R,25(OH)_2D_3$ – одновременно действующее соединение, контролирует образование и минерализацию костного матрикса при достаточной доставке кальция к участкам оксификации [50]. Они усиливают костную резорбцию, увеличивают вместе с ПТГ реабсорбцию кальция в дистальных почечных канальцах.

Методом радиоиммунологического анализа определяются как транспортные формы витамина - $25OHD$, так и его активных метаболитов – $1,25(OH)_2D_3$ и $24,25(OH)_2D_3$. Нормальные значения концентрации $25OHD$ в средней полосе летом составляют 20-65 нг/мл (40-180 нмоль/л), а зимой – 14-42 нг/мл (35-105 нмоль/л). Уровень $1,25(OH)_2D_3$ в среднем составляет 25- 45 пг/мл или 12- 46 пмоль/л.

Кальцитриол стимулирует активность остеобластов и их дифференцировку. Тормозит развитие предшественников остеокластов [21].

Назначение витамина в дозе 400 МЕ в день достоверно понижает уровень паратиреоидного гормона в плазме крови, повышает мышечную силу, способствует уменьшению вероятности падения, нормализует АД.

Эффект витамина D и кальция на костную ткань во многом зависит от генотипа – выраженности рецепторов витамина D. Генетические факторы могут определять скорость костного метаболизма, почечной экскреции и гастроинтестинальной абсорбции кальция, от которых в значительной степени зависит индивидуальная потребность в кальции и в этом витамине.

Дефицит этого витамина бывает при нарушении метаболизма и встречается как при первичном, так и вторичном остеопорозе, а также при всех вариантах остеопении. Например, для сенильного ОП характерны дефицит витамина D, мальабсорбция кальция, подавление конверсии $25(OH)D_3$ в $1,25(OH)_2D_3$, а также развитие вторичного гиперпаратиреоза.

В настоящее время для лечения и профилактики ОП и других видов метаболических остеопатий применяют три группы препаратов: 1) нативные витамины D_2 и D_3 - эргокальциферол и холекальциферол; 2) структурные аналоги витамина D_2 - тахистин или дигидротакистерол

(их используют преимущественно при лечении гипокальциемии); 3) активный метаболит витамина D - $1\alpha,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ - кальцитриол или его аналог - $1\alpha\text{OH D}_3$ - альфакальцидол. Альфакальцидол для превращения в кальцитриол, в отличие от нативных витаминов D, должен пройти только один этап метаболизма в печени - окисление при участии 25-гидроксилазы [46].

Именно активные метаболиты, основным из которых является кальцитриол, осуществляют свое действие на уровне органов-мишеней. Основные механизмы действия при лечении ОП: усиление всасывания кальция в кишечнике, активация процессов костного ремоделирования, подавление избыточной секреции паратиреоидного гормона, угнетение повышенной костной резорбции, улучшение нервно-мышечной проводимости, сократимости и релаксации мышц.

Кальцитриол обладает более выраженным гиперкальциемическим эффектом, а альфакальцидол оказывает лучшее действие на костную ткань. Кроме того, кальцитриол имеет меньший диапазон терапевтического действия и несколько чаще вызывает побочные эффекты. Для лечения ОП активные метаболиты витамина D применяются в дозе 0,5-1,0 мкг в день в течение нескольких лет. В качестве монотерапии они показаны при сенильном, стероидном и постменопаузном ОП. Являются препаратами выбора при остеомалации (1- 3 мкг/сутки), почечной остеодистрофии и лечении гипопаратиреоза. Активные метаболиты также используются в комбинированной терапии ОП совместно с эстрогенами, кальцитонином, бисфосфонатами, иприфлавоном и фторидами [46].

При систематическом применении активных метаболитов витамина D с применением плацебо достоверно обнаружено уменьшение частоты возникновения новых переломов костей, при этом прирост массы кости не превышал 1-2 % за два года лечения. Эти данные свидетельствуют о прекращении костных потерь и улучшении качества кости на фоне терапии альфакальцидом и рокалтролом.

Анализ результатов наблюдения за 200 пациентами с различными вариантами метаболических остеопатий, получавших альфакальцидол (альфа-D₃-Тева), показал [46] хорошую переносимость препарата (частота побочных эффектов 4%), достоверный прирост при инволюционном и стероидном ОП минеральной плотности кости в позвоночнике от 1,6 до 2,1%, а также от 2,8 до 3,1% при различных формах остеомалации. Установлена необходимость индивидуального дозирования препарата, при этом оптимальные средние суточные дозы составили 0,8 мкг, при остеомалации - 1,9 мкг, при гипопаратиреозе - 1,5 мкг. Эргокальциферол и холекальциферол в настоящее время применяются в основном для профилактики сенильного ОП в

дозе 400 - 800 ед. в сутки, лечении метаболических остеопатий, связанных с экзогенным дефицитом витамина D, либо в сочетании с препаратами, могущими вызвать нарушения минерализации (этидронат, фторид натрия), а также в комплексной терапии с препаратами кальция и эстрогенами, кальцитонином и бисфосфонатами [46].

Побочные эффекты при лечении препаратами витамина D встречаются в 2-5% случаев и проявляются в виде диспептических расстройств, слабости, сонливости и сухости во рту. Для предотвращения гиперкальциемии лечение желательно проводить в индивидуально подобранных дозах, с контролем уровня кальция и креатинина в крови 1 раз в 2 месяца.

Альфакальцидол (витамин D₃) в дозе 0,5 мкг/сут. достоверно увеличивает минеральную плотность в позвоночнике, а также в пяточной кости, но на костный обмен существенно не влияет. Оказывает более выраженное влияние на компактную костную ткань, чем на трабекулярную, снижает риск развития переломов. Побочных реакций на фоне терапии не отмечено.

Переносимость у препарата кальций-D₃ фирмы «Никомед» также хорошая, побочных эффектов не наблюдается.

Женщинам с умеренно выраженной остеопенией (возраст 52-73 года) с целью профилактики остеопороза в течение года назначали 1000 мг кальция и 400 ед. витамина D₃ (холекальциферол). Это две таблетки в день кальций-D₃ фирмы «Никомед». Увеличения костной массы не наблюдалось. Удавалось лишь предотвращать дальнейшее падение минеральной плотности.

Витрум-кальций D₃ обладает слабой антирезорбтивной активностью, приводит к стабилизации минеральной плотности у женщин постменопаузного остеопороза с «легкой» остеопенией, обладает хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать его для профилактики постменопаузного остеопороза.

У старых людей – недостаток этого витамина в проксимальном конце бедренной кости. Поэтому существенное значение имеет назначение витамина D₃ и кальция. Без этого будет отрицательный баланс кальция и стимуляция парашитовидных желез. Необходимо 1,2 г кальция и 800 МЕ витамина D₃. Это снижает число переломов на 23%, а концентрацию ПТГ на 28%. Экономия на лечении больного в домах престарелых во Франции составляет 150 млн французских франков.

Малые дозы витамина D₃ (<1 мкг/день кальцитриола или L-кальцидина) в сочетании с эстрогенами и бисфосфонатами стабилизируют или увеличивают в течение года суммарное содержание минералов.

Во Франции ученые в течение 3 лет давали

3270 лицам 1200 мг/день кальция и витамин D₃ (800 IU/день) и отметили уменьшение числа всех видов переломов на 18%, а проксимального конца бедра - на 25%. Вообще же, в Европе и США для лечения остеопороза витамин D₃ используется очень редко. Он предотвращает потерю кости непосредственно в постменопаузном периоде.

Назначение витамина D₃ с кальциевыми добавками эффективно для увеличения массы кости, но дозы больше 400 ед. могут привести к гиперкальциемии или гиперкальциурии [21].

При добавках витамина D₃ без или с кальцием может наблюдаться вторичный гиперпаратиреодизм. Такое лечение показано на фоне уменьшенного содержания паратиринина. Оно поддерживает уровень МП и уменьшает риск перелома проксимального отдела [22].

При сколиозах, юношеских кифозах, ювенильном остеохондрозе позвоночника всегда есть остеопения. Она обусловлена эндокринными расстройствами формирования генетически запрограммированного пика костной массы у детей и подростков, что повышает риск развития остеопороза у взрослых. Поэтому некоторые ученые склонны рассматривать остеопороз как педиатрическую проблему. Для ее предупреждения путем стимуляции остеогенеза применяют активные метаболиты витамина Д (кальций-D₃ фирмы «Никомед» и альфа-D₃-Тева) остеогенон, а в ряде случаев, при дефиците тела, и анаболические стероиды, стремятся подавить резорбцию кости, применяя раствор ксидифона и малые дозы тридина, иногда миакальцик. Все препараты назначают циклами – по 1,5-3 месяца. Общая продолжительность – несколько лет, до нормализации состояния губчатой кости. При предоперационной подготовке при тяжелых формах сколиоза продолжительность терапии от 3-6 месяцев до 4-х лет [48].

Кальций относится к группе препаратов для дополнительного лечения и профилактики остеопороза. За его поступлением следует следить, начиная с новорожденных [53]. Развитию остеопении во время менопаузы способствует дефицит поступления кальция с водой, пищей, а также гиповитаминоз D₃, нарушение всасывания его в тонкой кишке, в силу того что в постменопаузе снижен синтез 1 α -25-дегидрохолекальциферола [9]. Поэтому в постменопаузе назначают кальций-D₃ фирмы «Никомед» и 200 МЕ холекальциферола. Такое сочетание показано в тех случаях, когда противопоказана гормонозаместительная терапия. Кальций, кальцитонин и кальцитриол контролируют процессы минерального гомеостаза и костного ремоделирования.

У 100 больных остеопенией и 15 здоровых женщин в менопаузе обследовали состояние ЖКТ. При снижении теста энтерального всасы-

вания наблюдались более тяжелые нарушения: гипокальциемия, гипокальциурия, высокая концентрация ПТГ. У 73,5% указанных больных были атрофические формы дуоденита.

При маловыраженных нарушениях в костной системе отмечена нормокальциемия, гиперкальциурия, небольшое увеличение ПТГ и несущественные изменения в слизистой 12-перстной кишки.

Интересные наблюдения сделаны у 76 практически здоровых женщин в возрасте 40-70 лет [10,11]. Из них те, которые потребляли кальций в дозе 198-405 мг/день, потеряли в позвоночнике 4,8% минералов за год, принимавшие 777-1416 мг/день - 2,3%. Специалисты, проводившие наблюдения, считают, что пороговой величиной потребления кальция является доза 777 мг/день. И в то же время вечерние добавки кальция (500 мг) в виде молочных продуктов или таблеток должны быть во всех режимах лечения. При приеме кальция в дозах 501 и 1397 мг/день убыль МП за год из диафиза лучевой кости составила 14%, а в позвоночнике изменений не обнаружено. Незначительно влияют добавки кальция на МП длинных костей и суммарную плотность тела. В течение трехлетних наблюдений не отмечалось увеличения МП в позвоночнике у перименопаузных женщин при ежедневном приеме кальция 1000 мг/день. Он не давал эффекта даже при дозе 2000 мг/день, так как плохо всасывается в кишечнике [12].

Физическая нагрузка повышала минеральную плотность у пожилых женщин на 2,3%, а если давался только кальций (750 мг/день) и витамин Д (400 IU/день), то увеличение составляло 1,6%. Дефицит кальция можно компенсировать добавлением кальцитриола по 0,5 мг/день [13]. Одновременное назначение фтористых соединений приводило к увеличению массы кости, но возникал риск развития остеоартрозов с вторичным синовитом, следствием чего могут быть переломы.

Оссеин-гидрооксипатитный комплекс. Сюда относятся препараты остеогенон и остеопан. Они представляют собой экстракт из кости животных, в состав которого входят гидроксиапатит и протеины (белки) костной матрицы. Препараты вызывают меньше побочных эффектов, чем соли кальция, и эффективнее предотвращают костные потери. Установлено выраженное положительное влияние их на кортикальный костный баланс и толщину кортикальной кости [53]. Остеогенон уменьшает боли в спине у больных с сенильным остеопорозом. Его можно применять во время беременности.

Остеогенон комбинируют с эстрогенами, кальцитонином, препаратами фтора, бисфосфонатами. Применяется при лечении и профилактике остеопороза. Но нет убедительных данных по предотвращению переломов костей.

Аналгезия. Боль при развитии остеопороза может быть острой и хронической. Острая – бывает при скрытых микропереломах или «незавершенных» на фоне остеопении [53]. Она может быть обусловлена растяжением гематомой периоста. Хроническая боль в позвоночнике обусловлена тем, что мышцы и межпозвоночные суставы подвергаются избыточной нагрузке из-за вертебральных деформаций [53].

Комбинации фармпрепаратов. Комплексная терапия остеопороза предполагает сочетание препаратов, взаимно ослабляющих негативные влияния на организм или костную ткань, а также взаимно усиливающих воздействие на разные звенья патогенеза заболевания [53]. Наиболее часто комбинируют активные метаболиты витамина D с кальцитонином, флюоридом и бисфосфонатами. Так, при лечении кальцитонином (микальциком) возможно развитие гипокальциемии и вторичное повышение уровня ПТГ. Присоединение к лечению альфакальцидола позволяет предотвратить эти нежелательные эффекты. Совместное применение микальцика и активных метаболитов витамина D пролонгирует этот процесс, так как последние способны улучшать минерализацию костного матрикса.

Несмотря на разный механизм действия, фториды и бисфосфонаты, применяемые в виде монотерапии, способствуют развитию дефектов минерализации. В этом случае добавление к терапии малых доз активных метаболитов витамина D предотвращает нарушения минерализации вновь образованного остеоида.

В комплексную терапию остеопороза целесообразно включать анаболические стероиды, которые наряду с укреплением мышечного корсета оказывают стимулирующее действие на костное формирование. Назначение анаболических стероидов прерывистыми курсами (например, во время перерывов в лечении кальцитонином или бисфосфонатами) позволяет реализовать их стимулирующее действие и предотвратить развитие побочных эффектов.

Используемые с целью коррекции метаболизма костной ткани фармакологические препараты (альфакальцидол, фосамакс, тридин, ксидифон) в различной степени воздействуют на губчатую и кортикальную костную ткань. Изучено влияние на минеральную плотность поясничных позвонков ряда препаратов у больных (мужчин и женщин) с системным остеопорозом [41]. Альфакальцидол (в дозе 0,5-0,75 мкг в сутки) в течение года давал прирост плотности на 3,5%. Фосамакс в течение года по 10 мг в сутки – 13,3% прироста минералов. Тридин (по 1 таблетке 3 раза в сутки) в течение года – 5,3%. Ксидифон (как монотерапия, по 5 мг/кг массы тела в сутки, 2-месячными курсами с месячными перерывами) – 1,8%. Таким образом, наиболее

выраженное действие – у фосамакса и тридина [41].

После эндопротезирования тазобедренного сустава больным остеопорозом назначали микальцик, бисфосфонаты (ксидифон, фосамакс) в сочетании с препаратами кальция и витамина D. Рекомендовалась диета, богатая кальцием, фосфором и витамином D.

У больных сколиозом обнаружен системный остеопороз. Им проводили предоперационную подготовку в виде назначения кальция-Д₃, альфакальцидола, остеогенона, микальцика, что улучшало состояние костной ткани [43].

Магнитотерапия. Переменное импульсное магнитное поле – один из физических факторов, применяемых в комплексе лечебных и реабилитационных мероприятий при различных заболеваниях опорно-двигательной системы. Экспериментально и клинически доказаны анальгетический, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты. Ревматоидный артрит может сочетаться с остеопорозом. Магнитотерапию проводят при напряжении на поверхности индукторов, равном 30±5 мТл. Курс лечения – 16-18 процедур. Время воздействия, например, на кисть – 15 минут, на позвоночник – 20.

Магнитотерапия в сочетании с альфакальцидолом способствует прекращению воспаления в мягких тканях, повышает минеральную плотность в компактной и губчатой костной ткани, благодаря чему увеличивается прочность и устойчивость при нагрузке.

Лечение остеопороза у мужчин. Во многих исследованиях у здоровых мужчин выявлена корреляция между минеральной плотностью и концентрацией свободного тестостерона. Низкий его индекс (отношение свободного тестостерона к секс-связующему глобулину) значительно увеличивает относительный риск переломов позвоночника. Обязательно следует определять уровень ЛГ.

Лечение состоит из устранения причин, приведших к потере минеральной плотности кости, и поддержания сбалансированной диеты с адекватным введением кальция (1000 мг в день для молодых мужчин и 1200-1500 в день - для мужчин старше 65 лет) и витамина D (400-800 в день IU). При выявлении гипогонадизма необходима заместительная терапия мужскими половыми гормонами. Имеются данные о лечении мужчин с первичным остеопорозом препаратами тестостерона в течение 6 месяцев, которое привело к увеличению МП на 5% в поясничном отделе позвоночника, а также к значительному снижению маркеров костной резорбции.

Другие средства лечения остеопороза у мужчин включают препараты кальцитонина, синтетического ПГ, бисфосфонаты (например, алендронат). К сожалению, на сегодняшний день информации об их эффективности при остеопорозе

зе у мужчин недостаточно.

У 66-93% больных сахарным диабетом развивается остеопороз, так как недостаток инсулина влияет на костный метаболизм. Сахарный диабет является причиной расстройств репаративной регенерации, связанной с нарушением васкуляризации, которые в значительной мере усугубляет травма. Остеопороз приводит к затруднениям выбора лечения у пациентов пожилого и старческого возраста.

Таким образом, адекватная терапия остеопороза представляет сложную задачу и требует детального знания механизмов действия остеотропных препаратов, возможных побочных эффектов, особенностей их взаимодействия и сочетания. Необходимо также учитывать патогенез и особенности течения заболевания, характер сопутствующей патологии в каждом конкретном случае. Умение ориентироваться в выборе медикаментов для терапии остеопенического синдрома позволит успешно решать эту

задачу.

Критериями эффективности лечения остеопороза будут служить: увеличение МП или прекращение ее потери, отсутствие новых переломов костей, уменьшение болей в костях, расширение двигательного режима, улучшение общего состояния больного, психологического статуса и улучшение качества жизни пациента.

Дальнейшему прогрессу в лечении остеопороза будут способствовать разработка принципиально новых и специфических методов диагностики и новые сведения о генетических и молекулярных аспектах развития этого заболевания.

Заключение. Среди терапевтических мер наилучшие: кальций-D₃ фирмы «Никомед», заместительная гормональная терапия климаксом и отечественный препарат ксидифон.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 01-04-96422).

ЛИТЕРАТУРА

1. High-dose estrogen inhibits bone resorption and stimulates bone formation in the ovariectomized mouse / S.D. Bain, M.C. Bailey, D.L. Celino et al. // J. Bone Miner. Res. - 1993. - Vol. 8. - P. 435-442.
2. Endogenous cortisol and sex steroids in patients with osteoporotic spinal fractures / B.J. Davidson, B.L. Riggs, H.W. Wahner, H.U. Judd // Obstet. Gynecol. - 1983. - Vol. 61. - P. 275-278.
3. Liev V., Kraus S., Levy I. Evidence that estrogens medulate activity and increase the number of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in osteoblastlike cells // Endocrinology. - 1993. - Vol. 130. - P. 2597-2601.
4. Currey J.D. Changes in the impact energy absorption of bone with age // J. Biomech. - 1979. - Vol. 12, N6. - P. 459-463.
5. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden / M. Falkeborn, I. Persson, A. Terent et al. // Arch. Intern. Med. - 1993. - Vol. 153, N10. - P. 1201-1209.
6. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer / C. Rodriguez, E.E. Calle, R. J. Coates et al. // Am. J. Epidemiol. - 1995. - Vol. 141, N9. - P. 828-835.
7. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women / G.A. Colditz, S.E. Hankinson, D.J. Hunter et al. // N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 332, N 24. - P. 1589-1593.
8. Bone density of the radius, spine and proximal femur in osteoporosis / R.B. Mazess, H.S. Barden, M. Ettinger, E. Schultz // J. Bone Miner. Res. - 1988. - Vol. 3, N 1. - P. 13-18.
9. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women / M.C. Chapuy, M.E. Arlot, P.D. Delmas, P.J. Meunier // Br. Med. J. - 1994. - Vol. 308. - P. 1081-1082.
10. Prince R., Devine A., Dick I. A randomised trial of the effects of calcium supplementation, as a tablet or milk powder, and exercise on bone density in women 10 years past the menopause // J. Bone Miner. Res. - 1993. - Vol. 8, Suppl.1. - P. 30-51.
11. Riggs B.L., Eastell R. Exercise, hypogonadism and osteopenia // JAMA. - 1986. - Vol. 256, N3. - P. 392-393.
12. Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women / P.J. Elders, P. Lips, J.C. Netelenbos et al. // J. Bone Miner. Res. - 1994. - Vol. 9, N7. - P. 963-970.
13. Mazess R.B., Peppler W.W., Gibbons M. Total body composition by dual-photon (¹⁵³Gd) absorptiometry // Am. J. Clin. Nutr. - 1984. - Vol. 40. - P. 834-839.
14. Свешников А.А., Зюзюкина О.В., Обанина Н.Ф. Влияние остеохонина на состояние костного регенерата при лечении переломов и удлинении конечности // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - № 2. - С. 41-42.
15. Свешников А.А., Зюзюкина О.В. Влияние остеохонина на активность репаративного костеобразования при лечении переломов методом чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. - 1997. - № 2. - С. 28-31.
16. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells / E.F. Eriksen, D. Colvard, N.J. Berg et al. // Science. - 1988. - Vol. 241. - P. 84-86.
17. Civitelli R., Cheng S.L. Механизм действия иприфлавона на перестройку костной ткани // Ipriflavin Symposium. - Hong Kong, 1993. - P. 6-8.
18. Ireland P., Fordtran J.S. Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion // J. Clin. Invest. - 1973. - Vol. 52, N11. - P. 2672-2681.
19. Parathyroid hormone restores bone mass and enhances osteoblast insulin-like growth factor-I gene expression in ovariectomized rats / P. Watson, D. Lazowski, V. Han et al. // Bone. - 1995. - Vol. 16. - P. 357-365.
20. Mayer G., Wolf E. Animal experiments to examine the histology of fracture healing in osteosynthesis with external fixation and compression // Arch. Orthop. Trauma Surg. - 1983. - Vol. 101. - P. 111-120.
21. Burr D.B., Martin R.B., Martin P.A. Lower extremity loads stimulate bone formation in the vertebral column: implications for osteoporosis // Spine. - 1983. - Vol. 8. - P. 681-686.
22. Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study / H. Rico, M. Revilla, E.R. Hernandez et al. // Calcif. Tissue Int. - 1995. - Vol. 56. - P. 181-185.
23. Distribution of fluoride in cortical bone of human rib / K. Ishiguro, H. Nakagaki, S. Tsuboi et al. // Calcif. Tissue Int. - 1993. - Vol. 52. - P. 278-282.
24. Rationale for the use of alendronate in osteoporosis / J.A. Kanis, B.J. Gertz, F. Singer, S. Ortolani // Osteoporosis Int. - 1995. - Vol. 5. - P. 1-13.

25. Seeman E., Meunier P., Santora A.C. Treatment of postmenopausal osteoporosis with oral alendronate // *Bone*. - 1995. - Vol. 16, Suppl. 1. - P. 120.
26. Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency / D.J. ÓHalloran, A. Tsatsoulis, R.W. Whitehouse et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1993. - Vol. 76. - P. 1344-1348.
27. Свешников А.А. Тихая эпидемия (о профилактике переломов при остеопорозе) // *Советский Красный Крест*. - 1989. - № 11. - 27-29.
28. Davis M.R. Osteoporosis detection - screening the screens // *Contemporary OB/Gyn*. - 1986. - N 12. - P. 95-103.
29. Свешников А.А. Материалы к разработке комплексной схемы коррективки функционального состояния внутренних органов при чрескостном остеосинтезе // *Гений ортопедии*. - 1999. - № 1. - С. 78-83.
30. Свешников А.А. Остеопороз: проблема профилактики переломов // *Гений ортопедии*. - 2000. - № 2. - С. 61-67.
31. Остеопороз: этиология и патогенез / А.А. Свешников, Л.А. Смотровая, Н.Ф. Обанина, Т.А. Ларионова // *Гений ортопедии*. - 2001. - № 1. - С. 136-143.
32. Krölnner B., Toft B. Effect of immobilization lumbar spine bone mineral content // Presented at NASA Meeting on Immobilization and Bone. - San Francisco, 1982. - P. 23-29.
33. Hansson T., Roos B. Age changes in the bone mineral of the lumbar spinal in normal women // *Calcif. Tissue Int.* - 1986. - Vol. 38. - P. 249-251.
34. Wahner H.W., Morin R., Dunn W.L. Dual energy radiography (DER) for bone mineral analysis (BMA) of the lumbar spine. - Mayo Clin., Rochester, 1988. - N 474.
35. Mineral density of calcaneus in men at different ages: population study with special reference to life-style factors / H. Suominen, E. Heikkinen, P. Vainio, T. Lahtinen // *Age Ageing*. - 1984. - Vol. 13. - P. 273-281.
36. Compartmental body composition of cancer patients by measurement of total body nitrogen, potassium and water / S.H. Cohn, W. Gartenhaus, A. Sawitsky et al. // *Metabolism*. - 1981. - Vol. 30. - P. 222-229.
37. Bone mass of the axial and the appendicular skeleton in women with Colles fracture: its relation to physical activity / B. Krölnner, E. Tondevold, B. Toft et al. // *Clin. Physiol.* - 1982. - Vol. 2. - P. 147-157.
38. Свешников А.А., Смотровая Л.А. Посттравматическая остеопения // *Гений ортопедии*. - 2001. - № 1. - С. 99-104.
39. Сметник В.П. Теоретические аспекты влияния дефицита эстрогенов и заместительной гормонотерапии на костную ткань // Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу. - СПб., 2000. - С. 48-51.
40. С.С.Родионова, Колондаев А.Ф., М.А.Макаров. Фториды в лечении остеопороза // Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу. - СПб., 2000. - С. 137.
41. Колондаев А.Ф., Родионова С.С., Макаров М.А. Оценка влияния фармпрепаратов на массу костной ткани поясничных позвонков у больных остеопорозом // Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу. - СПб., 2000. - С. 141-142.
42. Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Николаев А.П. Комплексная терапия переломов проксимального отдела бедренной кости в пожилом возрасте // Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу. - СПб., 2000. - С. 142.
43. Корнилов Н.В., Михайлов С.А., Иванов Д.В. Хирургическое лечение больных сколиозом при сопутствующем остеопорозе // Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу. - СПб., 2000. - С. 142-143.
44. Скрипникова И.А. Бисфосфонаты в лечении остеопороза // Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу. - СПб., 2000. - С. 52-53.
45. Рожинская Л.Я. Паратиреоидный гормон (ПТГ), соматотропный гормон (СТГ) и анаболические стероиды (АС) в лечении остеопороза (ОП) // Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу. - СПб., 2000. - С. 54-55.
46. Марова Е.И. Препараты витамина D в лечении и профилактике остеопороза // Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу. - СПб., 2000. - С. 56-57.
47. Сметник В.П. Гормонпрофилактика и терапия постменопаузального остеопороза // Тез. лекций и докладов второй Росс. симпозиума по остеопорозу. - Екатеринбург, 1997. - С. 53-54.
48. Михайлов С.А., Малинин В.Л. Терапия остеопенического синдрома у подростков и лиц молодого возраста // Диагностика, профилактика и лечение остеопороза в ортопедии и травматологии: Тез. докл. семинара-симпозиума. - СПб., 1999. - С. 41-43.
49. Беневоленская Л.И., Финогонова С.А. Генетика остеопороза: изучение роли гена рецептора витамина D // Остеопороз и остеопатии. - 1999. - № 3. - С. 28-32.
50. Рожинская Л.Я. Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена (лекция) // Клин. лаб. диагностика. - 1998. - № 5. - С. 25-32.
51. Рожинская Л.Я. Основные принципы лечения и профилактики остеопороза // Диагностика, профилактика и лечение остеопороза в ортопедии и травматологии: Тез. докл. семинара-симпозиума. - СПб., 1999. - С. 63-68.
52. Сметник В.П. Теоретические аспекты влияния дефицита эстрогенов и заместительной гормонотерапии на костную ткань // Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу. - СПб., 2000. - С. 48-51.
53. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. - М.: Издатель Мокеев, 2000. - 196 с.
54. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells / E.F. Eriksen, D.S. Colvard, N.J. Berg et al. // *Science*. - 1988. - Vol. 241. - P. 84-86.
55. Estrogen binding receptor mRNA and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells / B.S. Komm, C.M. Terpening, D.J. Benz et al. // *Science*. - 1988. - Vol. 241. - P. 81-84.
56. Parker M.G.. Steroid and related receptors // *Curr. Opin. Cell. Biol.* - 1993. - Vol. 5. - P. 499-504.
57. Свешников А.А., Офицера Н.В., Ральникова С.В. Гормональная регуляция репаративного костеобразования при переломах // Стресс и функциональные нарушения: Материалы науч.-практ. конф. - Кишинев, 1984. - С. 89-90.
58. Свешников А.А., Офицера Н.В. Радиоиммунологический метод в познании гормональной регуляции репаративного костеобразования // *Ортопед., травматол.* - 1986. - № 2. - С. 67-70.

Рукопись поступила 21.04.01.