



А.Л. ВЁРТКИН
А.В. НАУМОВ

ОСТЕОПОРОЗ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

Антон Вячеславович Наумов
Аркадий Львович Верткин
Остеопороз
Серия «Амбулаторный прием»

Текст предоставлен правообладателем
http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=8683854
Остеопороз / А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов.: Эксмо; Москва; 2015
ISBN 978-5-699-71343-1

Аннотация

Остеопороз, лидер среди заболеваний костей и суставов, требует особенно взвешенного подхода в терапии. Недостаточная диагностика и побочные эффекты от медикаментозной профилактики, затрагивающие коронарные артерии, – вот только некоторые из актуальных проблем ведения больных с таким диагнозом.

А.Л. Вёрткин и соавторы детально рассматривают патогенез, диагностику и фармакотерапию остеопороза в неразрывной связи с кардиологическими рисками.

Клинические случаи, данные актуальных исследований и сравнительный анализ схем по профилактике и лечению остеопороза, а также практические рекомендации делают пособие незаменимым в практике терапевтов, травматологов, ревматологов и ортопедов.

Содержание

Ключевые слова и список сокращений	6
Введение	7
Остеопороз в клинической практике	8
Эпидемиология остеопороза и остеопоротических переломов: информация к размышлению	18
Эпидемиология переломов в РФ	19
Выводы после изучения официальных данных	21
Ключевые звенья патогенеза остеопороза	24
Остеобластогенез	25
Остеокластогенез	26
Патология	27
Патогенетические взаимосвязи кардиоваскулярных заболеваний и остеопороза	30
Общие патогенетические механизмы	43
Костные морфогенетические белки (BMP)	45
Сигнальный путь RANKL-RANK-OPG	46
Сигнальный путь Wnt	47
Матриксный Gla-белок	48
Витамин К	49
Фосфаты	50
Катепсины	51
Остеопонтин	52
Паратиреоидный гормон	53
Витамин D	54
Дислипидемия	55
Ренин – ангиотензин – альдостероновая система	56
Выводы	57
Клиническая фармакология препаратов для лечения остеопороза	58
Бисфосфонаты	61
Остеонекроз верхней и/или нижней челюстей	62
Противопоказания для применения бисфосфонатов	63
Алендронат	64
Золедронат	66
Ибандронат	69
Спектр редких и неожиданных неблагоприятных реакций бисфосфонатов	73
Классификация и характеристика неблагоприятных реакций	74
Бисфосфонаты	77
Редкие НР верхних отделов ЖКТ, рак пищевода и желудка	79
Неожиданные НР при приеме БФ – фибрилляция предсердий	81
Остеонекроз челюсти	82
Подвертельные переломы	83
Препараты заместительной гормональной терапии и их производные	86
Клиническая фармакология	86
Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР)	87
Препараты, стимулирующие костное новообразование	89

Выбор лекарств, полипрагмазия и актуальные сведения: «простота и сложность» фармакологической коррекции риска переломов вследствие остеопороза	104
Кардиоваскулярный риск и терапия кальцием	107
Терапия витамином D	109
Сравнительная терапия показаний для назначения препаратов для профилактики и лечения остеопороза	114
Фармакотерапия пациентов с сочетанием остеоартроза и остеопороза	116
Рекомендации по фармакотерапии остеопороза	117
Физическая активность/ отсутствие физической активности	118
Список литературы	123

А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов

Остеопороз

Аркадий Львович Вёрткин – руководитель Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (ННПОСМП) и Междисциплинарной организации специалистов по изучению возрастной инволюции (МОСИВИ), заслуженный деятель науки РФ, профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (МГМСУ)

Антон Вячеславович Наумов – д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Ключевые слова и список сокращений

Остеопороз, переломы, костное ремоделирование, кальцификация сосудов, кардиоваскулярный риск, амбулаторная служба, бифосфонаты, алендронат, золедронат, ибандронат, неблагоприятные реакции, заместительная гормональная терапия, ралоксифен, паратиреоидный гормон, терипаратид, деносумаб, витамин D.

Сокращения:

ALP – костная щелочная фосфатаза
BSP11 – костный сиалопротеин 2
M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор 1
RANK – активатор ядерного фактора K β
RANKL – активатор рецепторов ядерного фактора K β лиганд.
RUNX2 – фактор транскрипции 2, содержащий домен Runt
TGF- β – трансформирующий фактор роста
TRAP – тартрат-резистентная кислая фосфатаза
ГМК – гладкомышечные клетки
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОБ – остеобласты
ОК – остеокласты
ОПГ – остеопротегерин
ОПН – остеопонтин (НЕ OPN)
ПТГ – паратиреоидный гормон
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФНО- α – фактор некроза опухоли α

Введение

Последние 15 лет сильно преобразили современную клиническую практику. Мы расширили собственные номенклатурные понятия, узнали о полиморбидности и ее патогенетических основах. И этот список можно продолжать бесконечно.

Одним из новых терминов рутинной практики можно считать ОСТЕОПОРОЗ (ОП). Первое десятилетие XX века было объявлено «Десятилетием костно-суставных заболеваний», где остеопороз занимал лидирующие позиции.

Мы заметно чаще стали обращать внимание на появление в клинических диагнозах: «Перелом шейки бедра. Тяжелый остеопороз».

Путь последних 15 лет был ознаменован взлетом и падением интереса клиницистов к этой болезни. Появлялись сведения о тотальной пандемии, рекомендовалась «поголовная» профилактика и скрининг ОП. Диагностическими критериями долго служили лишь результаты костной денситометрии, ограниченной по доступности широким слоям населения во всем мире. Несколько лет назад клиницисты вооружились скрининговой шкалой FRAX, которая допускает расчет риска без денситометрических показателей, определяющий решение о назначении лекарств.

Широкое внедрение медикаментозной профилактики ОП со временем подняла иной кластер вопросов, касающихся безопасности антиостеопоротической терапии для кардиологических больных.

За широким назначением комбинированных препаратов кальция и витамина D₃ мы все чаще стали замечать увеличение кальцификации коронарных артерий. А в ряде клинических исследований установлено, что риск этого нежелательного эффекта больше, чем польза от приема таблетированного кальция для профилактики ОП-переломов у ряда кардиологических пациентов. В 2014 г. был опубликован ряд сведений о кардиотоксичности стронция ранелата.

Данное пособие содержит критический анализ ситуации в реальной клинической практике и предложит современные рекомендации по ведению остеопороза.

Остеопороз в клинической практике

Больной с жалобами на боли в поясничной области

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной М. 63 лет обратился к участковому терапевту с жалобами на боли в поясничной области.

На пенсии 3 года, ранее работал школьным учителем физики.

Инвалидности нет. Проживает в 3-комнатной светлой квартире с женой (64 года). Имеет сына (42 года) и дочь (39 лет). Дети занимают руководящие должности.

Питание полноценное, адекватное (мясо и овощи ежедневно; птица, рыба – 2–3 раза в неделю).

Больной М. обратился с жалобами на боли в поясничной области. Из анамнеза известно, что болевой синдром усилился и не проходит после подъема тяжести.

***Запись в амбулаторной карте:** Жалобы на боли в области поясницы. Боли начались после подъема тяжести. Ранее боль в спине беспокоила редко.*

Состояние удовлетворительное. АД 160/70 мм. рт. ст. ЧСС – 87, ЧД – 17. В легких хрипов нет. Сег тоны ритмичны. Живот б/б.

Диагноз: остеохондроз, дорсопатия. Артериальная гипертензия

Рекомендовано: рентген поясничного отдела позвоночника, консультация невролога в плане. Мелоксикам 15 мг в день в/м, мидокалм 50 мг 2 раза в день, финалгон, бисопролол 10 мг – 1 таблетка в день.

На 3-й день после состоявшегося осмотра участковым врачом выполнена рентгенограмма поясничного отдела позвоночника (см. рис. 1).

Заключение в поликлинике: остеохондроз поясничного отдела позвоночника, остеофиты всех поясничных позвонков. Компрессионные изменения L4.

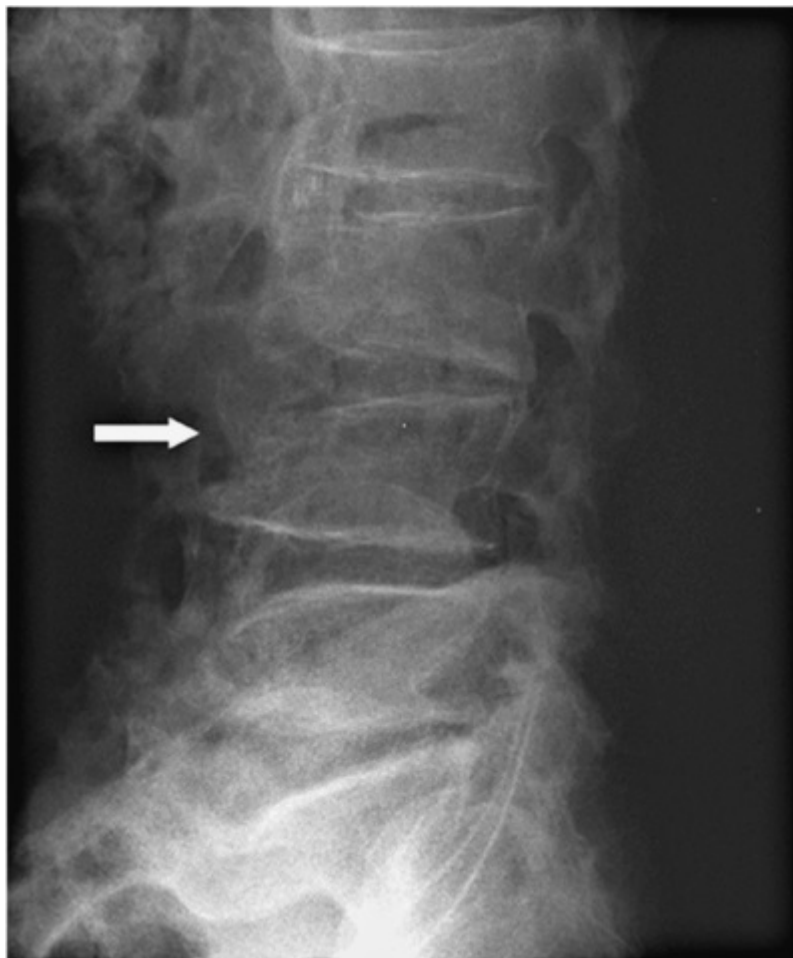


Рисунок 1. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника

Запись в амбулаторной карте на следующий день после рентгенографии: Жалобы на боли в области поясницы сохраняются. Отмечено некоторое улучшение.

Состояние удовлетворительное. АД 170/90 мм. рт. ст. ЧСС – 84, ЧД – 19. В легких хрипов нет. Сog тоны ритмичны. Живот б/б.

Диагноз: тот же

Рекомендовано: лечение продолжить, добавить индапамид 2,5 мг в день

Далее больной обратился за консультацией в диагностический центр многопрофильного стационара.

Анамнез заболевания

Боли в нижней части спины рецидивировали 18 дней назад после поднятия тяжести.

В течение 10 дней использовал «народные» методы лечения и диклофенак натрия в дозе 100 мг в сутки.

Далее обратился в участковую поликлинику, где было назначено и проведено лечение без видимого эффекта.

Боли в нижней части спины стали беспокоить на протяжении последних 5 лет, в том числе в ночное время. Кроме того, в ночные часы беспокоит болезненность в икроножных мышцах.

Периодически принимает НПВП (диклофенак натрия, нимесулид, мелоксикам и пр.). Эффект от терапии кратковременный. Около 2 лет беспокоят боли в коленных суставах, а на

протяжении года – и утренняя скованность в коленных суставах, длящаяся около 15 минут. В течение последних 7 дней усилились и боли в суставах.

В течение последних 11 лет – повышение артериального давления. Максимальные цифры АД – 220/120 мм. рт. ст. На фоне постоянного приема эналаприла (10 мг в сутки) и гипотиозида (12,5 мг в сутки) поддерживается уровень АД – 140/80 мм. рт. ст. По совету кардиолога 2 раза в год принимает парацетам и комбинированный препарат калия с магнием. 7 лет назад принимал ацетилсалициловую кислоту в дозе 125 мг 1 раз в день в течение 12 месяцев.

Минимум 3 раза за ночь встает помочиться, расстояние до туалета проходит с трудом из-за болевых ощущений в нижней части спины.

Анамнез жизни

На протяжении всей жизни больной непрофессионально занимался большим теннисом и плаванием. Курит более 30 лет до 10 сигарет в день, в трудоспособном возрасте количество выкуриваемых сигарет в день достигало 20. Алкоголем не злоупотребляет. Тяжелых инфекционных заболеваний не имел. Эпидемиологический анамнез без особенностей.

Сексуальных отношений с женой не имеет более 7 лет по причине эректильной дисфункции. В это же время стал замечать нарастающую слабость, повышение веса, частое отсутствие настроения, раздражительность.

Последние 2 года отмечается ночная поллакиурия (ночное мочеиспускание).

Особенности, выявленные при осмотре пациента

Вес больного – 118 кг. Рост – 178 см (однако, по утверждению больного, в 51 год рост составлял 184 см).

При аускультации сердца выявлен «дующий» систолический шум, с максимумом звучания над проекцией аорты.

Суставы визуально не изменены, отмечается болезненность при пальпации икроножных мышц.

Пульс на подколенных артериях, артериях стопы сохранен.

Балл по опроснику ПЕФ (симптомы нарушений мочеиспускания) – 21.

Оценка клинических симптомов андрогенного дефицита по опроснику AMS – 52.

В результате изучения представленной рентгенографии мы констатируем наличие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника в форме остеоартритических изменений (включая деградацию межпозвонкового хряща); возможны протрузии дисков. Следует отметить, что, помимо вышеописанного, обращает на себя внимание остеопороз тел позвонков с компрессионным переломом L₄.

Таблица 1

Результаты костной денситометрии

Локализация измерения	Общий по проксимальному отделу бедра	Общий по поясничным позвонкам	Дистальный отдел предплечья
Значение Т-критерия	(-3,2) СО	(-3,4) СО	(-1,9) СО

Таблица 2

Результаты обследования. Общий анализ крови

Показатель	Результат
Эритроциты	4,73×10 ¹² /л
Гемоглобин	144 г/л
Лейкоциты	6,7×10 ⁹ /л
Сегменты	43
Эозинофилы	4
Базофилы	1
Лимфоциты	45
Моноциты	6
СОЭ	10 мм/ч

Таблица 3

Результаты обследования. Биохимический анализ крови

Показатель	Результат	Норма
Холестерин	8,73 ммоль/л	3,5–5,5
ХС ЛПНП	5,87 ммоль/л	менее 3,3
ХС ЛПОНП	0,94 ммоль/л	0–0,85
ХС ЛПВП	0,58 ммоль/л	0,78–2,07
Глюкоза	8,6 ммоль/л	
Гликозилированный гемоглобин	7,1 ммоль/л	
Т4 Свободный	13,0 пмоль/л	11,5–22,7
Тиреотропный гормон	1,03 мкЕд/мл	0,4–4,0
Мочевая кислота	278 мкмоль/л	менее 320

Суточное мониторирование артериального давления

Динамика АД характерна для стабильной изолированной систолической артериальной гипертензии в течение суток. Обращают внимание эпизоды повышения АД при физической нагрузке (по дневнику).

Эзофагогастродуоденоскопия

Множественные эрозии слизистой оболочки желудка. Недостаточность кардии. Структурной патологии почек и мочевого пузыря при УЗ-исследовании не выявлено.

УЗ-исследование органов брюшной полости

Выявлены диффузные изменения паренхимы печени на фоне жирового гепатоза. Диффузные изменения в поджелудочной железе.

Другие клинические данные

Уровень общего тестостерона – 5,6 нмоль/л.

Уровень свободного тестостерона – 124 пмоль/л.

ГСПГ – 25 нмоль/л.

У больного возрастной гипогонадизм, выраженная клиническая симптоматика андрогенного дефицита. У больного нет иных заболеваний, которые могли бы привести к гипогонадизму.

Таким образом, у больного выявлена полиморбидность. В основе полиморбидности, без сомнений, лежит атеросклероз (см. рис. 3 и 4), фармакотерапия которого и должна быть основной в комплексном лечении пациента.



Рисунок 2. Общая схема медицинского наблюдения больного в поликлинике

Ведущими в клинике данного пациента являются:

Сердечно-сосудистая патология (атеросклероз, артериальная гипертензия).

Патология костно-суставной системы (остеоартрит, остеопороз).

Анализ очевидных факторов риска атеросклероза выявляет уже целый ряд причин: избыточная масса тела (ожирение), курение, синдром частичного дефицита андрогенов.

Алгоритм врачебных интервенций при табачной зависимости:

1. Психотерапевтические методы коррекции
2. Использование никотинзамещающих препаратов (пластыри, жвачки, таблетки)
3. Препараты, снижающие табачную зависимость

Исходя из литературных данных и наблюдений, сегодня ведущая роль в патогенезе сердечно-сосудистых, костно-суставных, онкологических, инфекционных и прочих заболеваний отводится дефициту витамина D₃.



Рисунок 3. Схема полиморбидности больного, в основе патогенетического развития которой лежит атеросклероз



Рисунок 4. Факторы риска атеросклероза как базисной проблемы полиморбидности больного

Значительное количество исследований зарубежных авторов показывает взаимосвязь дефицита витамина D₃ с заболеваниями, непосредственно не связанными с костной тканью.

Несомненна связь дефицита витамина D₃ с сердечно-сосудистыми заболеваниями и артериальной гипертензией.

Снижение концентрации витамина D связано с увеличенным риском метаболического синдрома, включая артериальную гипертензию.

Нормализация уровня витамина D может уменьшить систолическое артериальное давление и таким образом уменьшить риск сердечно-сосудистого заболевания.

Также в исследованиях продемонстрировано, что коррекция дефицита витамина D₃ предотвращает дальнейшую гипертрофию кардиомиоцитов у больных с артериальной гипертензией.

Поскольку дефицит витамина D влияет на кардиотонические свойства и сосудистую модернизацию, артериальную гипертензию, возможно, увеличивает отрицательные воздействия дефицита витамина D на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, экспериментальные и клинические данные предполагают, что дефицит витамина D непосредственно вызывает развитие артериальной гипертензии.

У больного уровень 25-ОН витамин D – 9,6 нг/мл, что соответствует тяжелому дефициту витамина D₃ (см. рис. 5).

Следующий клинический вопрос заключается в понимании прогрессирования дефицита витамина D₃ и половых стероидов (тестостерон).

Известно, что адипоциты (у больного ожирение) являются депо № 1 для жирорастворимых веществ, в частности для половых стероидов и жирорастворимых витаминов, включая витамин D₃. При этом после депонирования жирорастворимых веществ в адипоците (рис. 6) усиливается активированный синтез провоспалительных и деструктивных медиаторов (в т. ч. интерлейкинов, ФНО, гормона лептина и пр. медиаторов).

Гиперсинтез указанных медиаторов и лежит в основе развития полиморбидной патологии у больного^{1,2}.

Алгоритм врачебных интервенций при ожирении:

1. Низкокалорийная диета. Можно рекомендовать больному планирование диеты с помощью специальных интернет-ресурсов.



Рисунок 5. Дефицит витамина D₃ также можно рассматривать как основной фактор риска полиморбидности больного

2. Ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта (орлистат).
3. Препараты, направленные на преодоление инсулинорезистентности (метформин, вилдаглиптин и т. п.).
4. При длительной неэффективности консервативных методов терапии или при ИМТ более 35 кг/м² больного необходимо отправить к бариатрическому хирургу для решения вопроса о необходимости и возможности рестрективных операций на ЖКТ.

Поскольку процесс снижения веса, как правило, длительный, больному необходимо назначить восполнение дефицита витамина D₃ и половых стероидов.

Касаясь фармакологической коррекции дефицита витамина D, с практической точки зрения необходимо соблюдение главного критерия выбора препарата – высокое содержание D₃ в препарате (не менее 800 МЕ). Это соответствует и позиции Международного фонда остеопороза, который в мае 2010 г. опубликовал экспертный консенсус:

Уровень в крови 25(OH)D:

– не менее 75 нмоль/л

– не менее 30 нг/мл

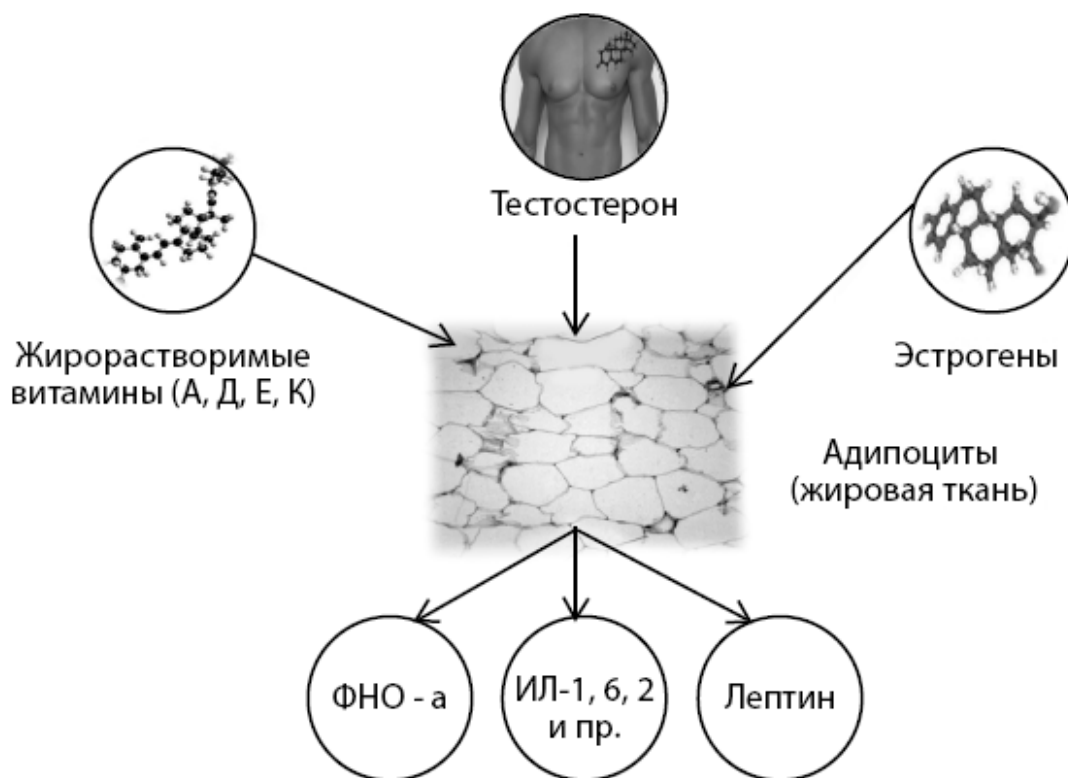


Рисунок 6. Схема патогенеза ожирения

Дозы витамина – 800–1000 МЕ (50 нг)

При избыточной массе тела, остеопорозе, недостаточном пребывании на солнце – 2000 МЕ

Этапный эпикриз

Заключение

Ожирение 3-й степени.

Распространенный атеросклероз. Атеросклероз аорты со стенозом устья аорты. Атеросклероз сонных артерий и артерий мозга. Артериальная гипертензия 2-й степени, высокого риска.

Сахарный диабет II типа, субкомпенсация углеводного обмена. Гиперурикемия.

Аденома предстательной железы. Синдром частичного дефицита андрогенов. Остеоартрит коленных суставов. Генерализованный остеопороз с патологическими переломами (компрессионный перелом L4, высокий 10-летний риск остеопоротических переломов).

Назначения пациенту

- # Пояснично-крестцовый корсет с прямоугольными вставками
- # Ортезы коленных суставов (шарнирные), ортопедическая обувь
- # Немедикаментозная и медикаментозная коррекция табачной зависимости
- # Немедикаментозное и медикаментозное лечение ожирения
- # Направлен на консультацию к бариатрическому хирургу
- # Больному рекомендована лечебная физкультура, включающая ходьбу и аквааэробику
- # Использование местных НПВП в области болезненных участков нижней части спины и суставов
- # Диета, обогащенная кальцием

Фармакотерапия полиморбидности

- # Витамин D₃ в дозе 2000 МЕ в сутки
- # Тестостерон ундеканат 1 инъекция раз в 3 месяца
- # Лозартан 100 мг в сутки
- # Доксазозин 2 мг в сутки
- # АСК 100 мг на ночь
- # Розувастатин 20 мг 1 раз в сутки
- # Вилдаглиптин 50 мг в сутки + метформин 800 мг в сутки
- # Комбинированный препарат хондроитин сульфата и глюкозамина в дозе 1000 мг ХС и 1000 мг Г в сутки
- # Кальцитонин 100 МЕ через день в/м в течение 3–4 недель
- # После прекращения кальцитонина: алендронат 70 мг в сутки

Эпидемиология остеопороза и остеопоротических переломов: информация к размышлению

В настоящее время эксперты Международного фонда остеопороза оценивают вероятность развития остеопоротического перелома у 40 % у женщин после 50 лет и у 15–30 % мужчин того же возраста.

По данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации на 2008 г., в РФ **официально** (в медицинской документации) было зарегистрировано 20765 новых случаев остеопороза у взрослого населения РФ, что составляет 18,0 на 100 000 населения. Оговоримся, что это лишь официально зарегистрированные сведения (причем не включены больные с остеопенией), а истинная распространенность ОП не известна.

Для сравнения (по данным того же ЦНИИ ОИЗ, 2009): в 2008 г. было зарегистрировано 3021,5 на 100 000 населения новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний.

Популяционные исследования, проведенные сотрудниками НИИ ревматологии РАМН (Л.И. Беневоленская, 2003), свидетельствуют о том, что остеопороз имеют 33,8 % женщин и 26,9 % мужчин старше 50 лет. Еще у 43,3 % женщин и 44,1 % мужчин определяются признаки остеопении.

Анализ распространенности потери МПК (А.В. Наумов и соавт., 2007) у пациентов (n=8600, средний возраст пациентов составил $57,3 \pm 6,4$ лет), обращающихся в городскую службу здравоохранения г. Москвы, демонстрирует наличие остеопороза у 34,3 % больных, остеопению – у 43,2 %.

Особо следует отметить, что у мужчин (скрининг у 2345 мужчин) остеопороз диагностирован в 31,2 %, в 43,1 % – остеопения, что свидетельствует о высоком значении проблемы остеопороза у мужчин.

Эпидемиология переломов в РФ

К сожалению, на середину 2014 года мы должны констатировать отсутствие истинной эпидемиологии переломов вследствие остеопороза в России.

Одной из самой последней информации являются сведения, опубликованные исследователями из Самары (С.В. Булгакова. Вестник РНЦРР, № 10) в 2007 году. По Самарской области среди лиц старше 50 лет было зарегистрировано 1983 перелома проксимального отдела бедренной кости (193,05 на 100 000 населения), в том числе 543 у мужчин (140,34 на 100 000) и 1435 – у женщин (225,37 на 100 000 населения).

Иные сведения базируются на эпидемиологических работах на малых выборках 1995–2001 гг. Большинство исследователей в РФ апеллируют данными экстраполяции из указанных исследований или представляют эпидемиологические данные при оценке малых выборок.

Стоит отметить, что за прошедшие 10 лет в РФ произошло существенное увеличение популяции старше 50 лет, что означает и многократное увеличение переломов вследствие развития остеопороза.

Официальные данные ЦНИИ ОИЗ (2010) по РФ представлены ниже, обращаем внимание, что данная статистика включает все случаи переломов взрослого населения, не выделяя отдельно случаи, связанные с развитием остеопороза.

Однако следует признать, что это наиболее точная информация, не являющаяся экстраполяцией эпидемиологических сведений (см. табл. 4).

Таблица 4

Эпидемиология переломов в РФ

Локализация переломов	Зарегистрировано новых случаев на 100 000 населения в 2009 г.
Переломы верхних конечностей / в т.ч. переломы дистального отдела предплечья*	1098,8 / 240,3
Переломы нижних конечностей / в т.ч. переломы проксимального отдела бедра*	694,6 / 19,2
Переломы позвоночника*, костей туловища и других неуточненных областей тела	220,2

* – типичные для остеопороза локализации переломов

По данным многоцентрового Европейского исследования по ОП позвоночника (EVOS – EPOS), в котором принимала участие и Россия, в большинстве стран Европы в середине 90–х годов частота переломов тел позвонков у лиц в возрасте 50–79 лет составила 12 %, в России в среднем – 11,8 %. Колебания варьировали от 6,2 % в Чехии до 20,7 % в Швеции.

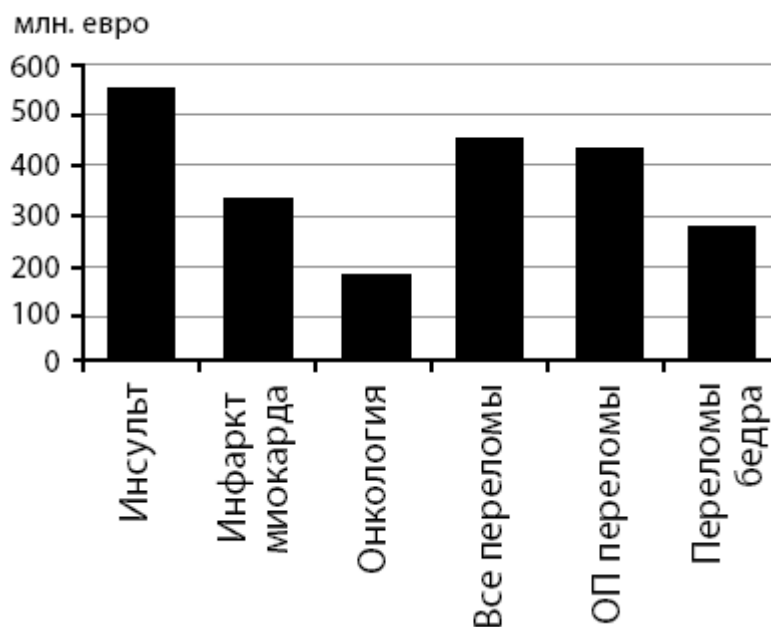


Рисунок 7. Рейтинг стоимости госпитализаций

Остеопороз является не только весьма распространенной проблемой, но и еще одной из частых причин обращений за специализированной помощью, связанной с осложнениями заболевания – переломами. По частоте госпитализаций ОП стоит вслед за инсультом, инфарктом миокарда и раковыми заболеваниями.

Выводы после изучения официальных данных

Итак, приведенные сведения демонстрируют шокирующий диссонанс между официальными данными и результатами исследований на малых и ограниченных выборках. Однако стоит отметить, что результаты исследований ограниченных выборок более точно соответствуют результатам международных эпидемиологических работ.

Наиболее важной клинико-практической стороной приведенных сведений является **КРАЙНЕ НЕ ДОСТАТОЧНАЯ РУТИННАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА.**

Это свидетельствует об отсутствии «нацеленности» у практикующих врачей на скрининг и профилактику этого социального заболевания. Вероятно, именно в этом и кроется сложность проблемы остеопороза в практической медицине.

Столь высокий рейтинг остеопороза по медико-социальной значимости обусловлен, в первую очередь, его высокой распространенностью и тяжестью исходов. Эти два обстоятельства сопряжены с увеличением продолжительности жизни и, соответственно, нарастанием инволюционных изменений в организме.

Сегодня мы являемся свидетелями существенного разрыва между теоретическими знаниями о проблеме остеопороза и его последствий и практической реализации этих знаний.

В самом деле, в 2006 г. опубликованы первые, а в 2009-м пересмотренные и дополненные клинические рекомендации Российской ассоциации остеопороза по ведению больных с данным заболеванием, этому предшествовали материалы других Европейских и международных обществ, изучающих вопросы диагностики, профилактики и лечения ОП.

Однако в реальной практике диагноз остеопороза в 98 % случаев появляется у пациента после случившегося атравматического перелома, и более чем в 75 % случаев – после повторных (Беневоленская Л.И., 1998), т. е. уже тогда, когда риск повторных переломов в течение ближайшего года увеличивается в 5 раз.

По мнению экспертов Международного фонда остеопороза, главной причиной столь неутешительной ситуации является отсутствие своевременной диагностики (2005).

Сходная проблема существует и в Российской системе здравоохранения, современный тренд в первичном звене которого направлен лишь на кардиоваскулярную патологию.

Остеопороз в последнее время приобретает не только характер эпидемии, но и входит в число наиболее частых заболеваний, приводящих к смерти пациентов. Это противоречит известному положению, что данная патология является приоритетом узких специалистов – ревматологов и эндокринологов.

Сегодня ОП рассматривается в фокусе интересов врачей первичного звена, где сконцентрирован основной поток потенциальных больных. Однако за рутинной работой с пациентами с кардиоваскулярной патологией, хроническими заболеваниями легких и желудочно-кишечного тракта проблема ОП зачастую отступает на второй и нередко сводится только назначением обезболивающих лекарственных средств.

Данных официальной статистики по распространенности остеопороза в России нет. Однако, учитывая повсеместное отсутствие методов диагностики, более низкий социальный уровень федеральных мероприятий профилактики и лечения, можно полагать, что в стране распространенность остеопороза значительно выше, чем в Европе и Америке. Известны лишь выборочные эпидемиологические исследования в Москве, Ярославле, Тюмени, которые показывают, что показатели распространенности остеопороза в России соответствуют таковым в ряде европейских стран: Англии, Чехии, Словакии, Германии, Италии.

Остеопороз выявлен у 75 миллионов лиц в Европе, США и Японии. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2050 году увеличение переломов проксимального отдела бедренной кости составит у мужчин 310 %, а у женщин 240 %.

Общепринятой глобальной стратегией профилактики и снижения смертности при остеопорозе считаются профилактика и раннее выявление заболевания. Это положение сформулировано экспертами ВОЗ, IOF (2001–2007) на основании клинического факта – отсутствия симптомов заболевания до возникновения первых переломов.

В парадигме российской системы здравоохранения проблема скрининга остеопороза должна быть приоритетной задачей врачей первичного звена (Л.И. Беневоленская, 2007), в первую очередь в связи с большим количеством пациентов у врачей терапевтических специальностей.

Н.В!

Следует акцентировать внимание, что термины «ОСТЕОПЕНИЯ» и «ОСТЕОПОРОЗ» – это инструментально подтвержденные термины (т. е. чтобы использовать их, необходимо наличие денситометрии или сведения о наличии патологических переломов), которые разделяют лишь мнение экспертов, условно разделивших эти понятия значениями T-критерия, определяемого на костной денситометрии, и статистическими показателями распространенности переломов при том или ином значении показателя.

Вследствие этого ошибочно думать, что остеопения – это еще не болезнь, и поэтому не требует внимания и коррекции!

ОСТЕОПЕНИЯ
Это собирательное понятие, означающее низкую массу костной ткани. Этим термином также пользуются для обозначения клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений потери костной массы. Диагноз остеопении устанавливают с учетом возраста, пола и расы больного.

ОСТЕОПОРОЗ
Прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости кости и риску переломов.

Рисунок 8. Дефиниции и современные представления о патогенезе остеопороза

В соответствии с МКБ-10 остеопороз относится к классу XIII – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99), блоку «Остеопатии и хондропатии» и подразделу «Нарушения плотности и структуры кости» (M80-M85).

Таким образом, выделяют:

M80 Остеопороз с патологическим переломом

M81 Остеопороз без патологического перелома

M82* Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках

M83 Остеомаляция у взрослых

M84 Нарушения целостности кости

M85 Другие нарушения плотности и структуры кости

Ключевые звенья патогенеза остеопороза

Кость – сложная динамическая система, в которой постоянно и одновременно протекают процессы резорбции и формирования костной ткани. Состояние скелета в целом, определяющееся его начальным морфогенезом, а также ремоделированием костной ткани на протяжении жизни, зависит от скоординированной регуляции и активности формирующих кость клеток – остеобластов (ОБ) и резорбирующих клеток – остеокластов (ОК).

Остеобластогенез

Остеобласты представляют собой моноклеарные клетки, которые вырабатывают костный матрикс (остеоид), состоящий преимущественно из коллагена I типа, и обеспечивают его минерализацию. Остеобласты образуются из незрелых остеопрогениторных клеток в надкостнице и костном мозге, которые вырабатывают основной регуляторный фактор транскрипции RUNX2 (фактор транскрипции 2, содержащий домен Runt, также известен как CBF-a1). Дифференцировка остеопрогениторных клеток происходит под влиянием множества факторов роста, включая костные морфогенетические белки (BMP), факторы роста фибробластов (FGF; преимущественно FGF18), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β).

После дифференцировки остеобласты вырабатывают остеогенные маркеры, включая фактор транскрипции Sp7 (ранее известный как остерикс), Col1A1, костный сиалопротеин 2 (BSP2), макрофагальный колониестимулирующий фактор 1 (M-CSF), костную щелочную фосфатазу (ALP), остеокальцин (также известный как костный протеин Gla), остеопонтин (OPN), RUNX2, медиаторы сигнального пути Wnt/ β -катенин, N-терминальный пропептид коллагена I типа и SPARC (также известный как остеонектин).

Образование зрелыми остеобластами костной ткани стимулируется инсулиноподобным фактором роста II (IGF-II) и TGF- β .

Остеобласты, окруженные костным матриксом, превращаются в остециты, после чего они прекращают синтез остеоида и минерализацию костного матрикса; вместо этого такие клетки обеспечивают паракринную регуляцию активных остеобластов, а также, по всей видимости, угнетают образование остеокластов и резорбцию костной ткани.

Остеокластогенез

Остеокласты, которые образуются из клеток моноцитарно-макрофагального ряда, интенсивно вырабатывают тартрат-резистентную кислую фосфатазу типа 5 (TRAP) и катепсин К.

Окончательно дифференцированные зрелые остеокласты фенотипически характеризуются экспрессией специфических маркеров, таких как TRAP, и рецепторов к кальцитонину. В участках резорбции костной ткани клеточная мембрана остеокластов образует складки («гофрированная мембрана»), которые увеличивают площадь резорбции. Фермент TRAP, который секретируется гофрированной мембраной, вызывает дефосфорилирование остеопонтина (OPN), а также стимулирует миграцию остеокластов и резорбцию костной ткани. Ионы кальция и фосфата, которые высвобождаются при разрушении гидроксиапатита (основного компонента минерализованного матрикса), собираются в небольшие везикулы и выделяются во внеклеточную жидкость. Маркеры резорбции костной ткани включают сывороточный С-телопептид коллагена I типа и мочевого N-телопептид коллагена I типа.

В регуляции активности остеокластов участвуют: гормоны, включая паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин и ИЛ-6; растворимые факторы, такие как M-CSF (дефицит этого фактора вызывает остеопетроз); факторы транскрипции, такие как c-Fos, NFATc1 и NFkB; лиганд протеинового рецептора, активирующего ядерный фактор kB (RANKL; также известен как член 11 суперсемейства TNF (TNFSF11)). Процесс костной резорбции включает также синтез цистеиновых протеиназ, таких как катепсин К и матриксные металлопротеиназы (ММП). ММП-9 и ММП-14 стимулируют миграцию остеокластов к костной поверхности. Дефицит эстрогена усиливает костную резорбцию, тогда как недостаточное поступление и низкая плазменная концентрация витамина К, а также недостаточное карбоксилирование остеокальцина сопровождаются снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и увеличением риска переломов.

Патология

Нарушение указанной регуляции может привести к тяжелым нарушениям состояния скелета, характеризующимся как снижением (например, остеопороз), так и повышением (например, остеопетроз) массы кости. Количество активных остеокластов определяется дифференцировкой и слиянием прекурсоров этих клеток, а также их гибелью за счет апоптоза. Повышение пула активных остеокластов, сопровождающееся повышением костной резорбции и снижением массы кости, наблюдается при остеопорозе.

Эти процессы реализуются путем активации многогранных межклеточных событий, включающих регуляцию посредством транскрипционных нуклеарных факторов (семейство NF kappa) генов, кодирующих медиаторы, способные регулировать метаболизм, образование и резорбцию кости, и их рецепторы (Ota N., Hunt S.C., Nakajima T. et al., 2000). Наиболее значимым эффектом медиаторов является их действие как локальных аутокринных и паракринных факторов, что обеспечивается совпадением условий стимуляции секреции цитокинов и усиления экспрессии рецепторов на клетках-мишенях (Mundy G.R., 2000).

Инициальное событие в костном ремоделировании – увеличение остеокластной костной резорбции, связанной с повышенной клеточной адгезией между остеокластными предшественниками и костномозговыми стромальными клетками или остеобластами (Tanaka Y., Maruo A., Fujii K. et al., 2000).

Главный клеточный процесс в патологической костной резорбции – остеокластная активность. Костная резорбция – уникальная функция остеокластов.

Остеокласты – специфические макрофагальные полинуклеары. Отвечая на интегрин-опосредованные сигналы, остеокласты образуют специализированную форму, устанавливающую ограниченное микроокружение между ними и костью, где и происходит матричная деградация путем процесса, включающего протонный транспорт.

Цитокины являются истинными медиаторами ремоделирования костной ткани (Jergensen N.R., 1997).

Центральную роль среди многих факторов (см. табл. 5), стимулирующих чрезмерную остеокластную активность, играют цитокины, такие, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), обладающие провоспалительными свойствами.

Таблица 5

Системные, локальные и другие факторы, регулирующие костное ремоделирование

Факторы, стимулирующие остеобласты	Факторы, ингибирующие остеобласты	Факторы, стимулирующие остеокласты	Факторы, ингибирующие остеокласты
1,25(ОН)D ₃ , ИПФР, ТФР-β, Т ₃ и Т ₄ , гормон роста, простагландин E ₂ , эстрогены, паратгормон	Кортикостероиды	Паратгормон; интерлейкины -1, -2, -6, -11; лимфотоксин; ТФР-α; ФНО-α	Эстрогены, кальцитонин, ТФР-β, простагландин E ₂

Цитокины типа ИЛ-6 также стимулируют остеокластное образование путем активации гликопротеиновой рецепторной субъединицы gp130 на стромальных/osteoblastных клетках, которая ведет к активации экспрессии рецепторного активатора лиганда нуклеарного фактора карра β.

Все локальные факторы, за исключением простагландина, имеют белковую природу и синтезированы различными типами клеток, имеющими мезенхимное происхождение.

Открыты новые представители семейства лигандов ФНО-рецепторов, а именно: рецепторный активатор нуклеарного фактора карра β (RANK) и RANK-лиганд (RANKL). *Их взаимодействия важны для дифференцировки остеокластов* из гемопоэтических предшественников в физиологических и патологических условиях (Roux S., Orcel P., 2000).

В окончательный путь остеокластогенеза было предложено включать три составляющие системы цитокинов: активатор рецепторов ядерного фактора Кβ лиганд (RANKL), его рецептора – активатора ядерного фактора Кβ (RANK) и его растворимого рецептора-приманки, остеопротегерин (ОПГ).

RANKL является цитокиноподобной молекулой, активирующей мембраносвязанные рецепторы на поверхности преостеокластов.

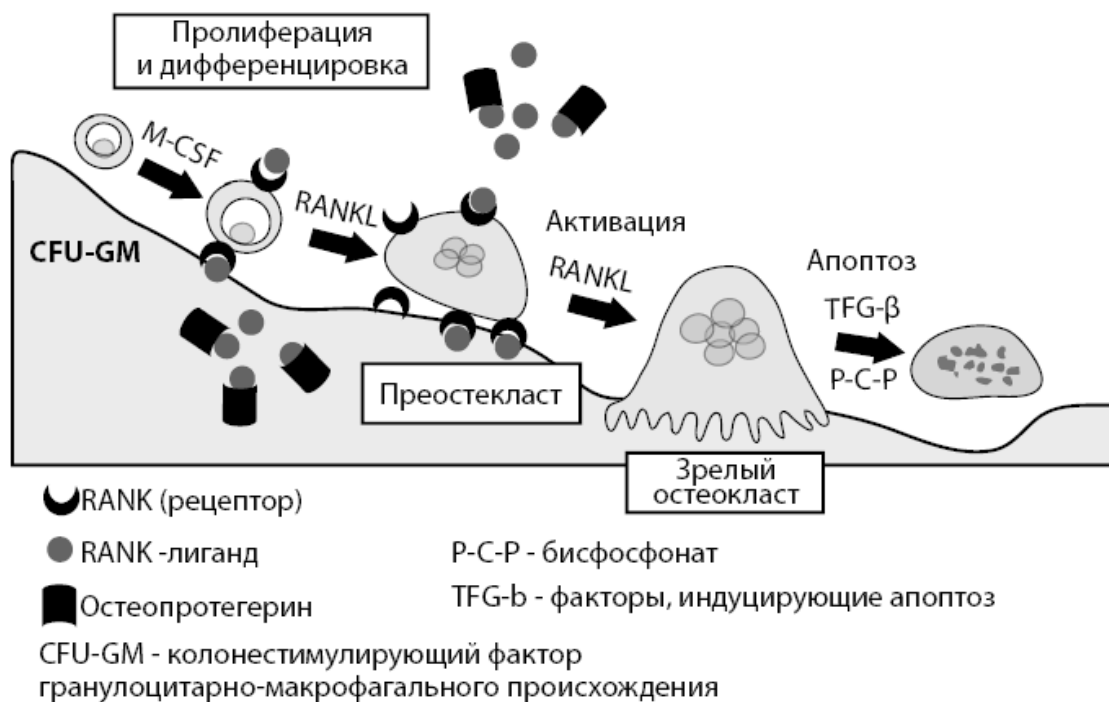


Рисунок 9. Схема созревания остеокласта и взаимодействие RANK-лиганд с рецепторами и остеопротегерином

RANK-лиганд активируя рецепторный активатор нуклеарного фактора карра β , приводит к стимуляции созревания остеокластов.

В то же время иной пептид – остеопротегерин – является «рецептором-ловушкой», который связывает RANK-лиганд и предупреждает таким образом активирующее влияние последнего на RANK.

Остеопротегерин имеет очень мощное тормозящее действие на образование остеокластов.

Именно исходя из таких представлений, данный механизм регуляции резорбирующей активности остеокластов рассматривают как новую перспективную возможность для лечения заболеваний, сопровождающихся снижением костной массы и активной резорбцией, а также повышением риска переломов (Г.Я. Шварц, 2004).

Патогенетические взаимосвязи кардиоваскулярных заболеваний и остеопороза

По данным зарубежных публикаций, у пациентов, перенесших остеопоретический перелом шейки бедра, в 70 % имеется патология сердечно-сосудистой системы (H. Diamond, S. Thornley, R. P. Smerdely, 1997). В нашей клинике таких пациентов было более 80 %, при этом ни один из них не знал о своем заболевании ранее и соответственно лечение и профилактику остеопороза не проводил (Верткин А.Л., Наумов А.В., 2006). Аналогичные данные приводит и И.В. Буданова и соавт. (2005).

По мнению Насонова Е.Л. (1999), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), дегенеративные заболевания позвоночника и суставов, а также остеопороз, являющиеся наиболее частыми проявлениями инволютивной патологии, следует определять как «кальцийдефицитные» болезни человека. Это объясняется определенным сходством патогенеза остеопороза и атеросклероза, при которых поврежденные моноцитарные клетки, в одном случае дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые» клетки, в другом – в остеокласты.

Помимо этого, костная и сосудистая ткани имеют ряд и других общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцификат представлен теми же элементами, что и костная ткань: соли кальция, фосфаты, связанные с гидроксиапатитом, остеопонтин, костный морфогенный белок, матриксный Gla-белок, коллаген типа I, остеонектин, остеокальцин и др. (Shanahan C.M., Cary N.R., Metcalfe J.C. et al., 1994; Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. et al., 1993; Bostrom K., Watson K.E., Hom S. et al., 1993; Katsuda S., Okada Y., Minamoto T. et al., 1992). Более того, стенка артерии, пораженной атеросклерозом, состоит из предшественников остеобластов, которые обладают способностью синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани (Parhami F., Morrow A.D., Balucan J. et al, 1997).

Особенно большое значение имеет тот факт, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), принимающие участие в развитии атеросклеротического поражения сосудов (Witztum J.L., Steinberg D., 1991), стимулируют минерализацию, опосредованную как костными остеобластами, так и остеобластоподобными клетками, изолированными из сосудистой стенки.

В исследованиях Christoph R. et al (2000), в популяции 91 611 пациентов, методом случай – контроль было продемонстрировано снижение риска переломов у пациентов, получающих статины (0,55; 95 % ДИ, 0,44–0,69), при том, что у пациентов, принимавших фибраты, снижение риска переломов не наблюдалось.

В исследованиях Uyama O., Hansen M.A. было показано, что у пациентов с низкой минеральной плотностью кости (МПК) чаще наблюдается повышение уровня липидов, приводящее к более тяжелому коронарному атеросклерозу и высокому риску инсульта и инфаркта миокарда (Uyama O., Yoshimoto Y., Yamamoto Y., Kawai A. 1997; P. van der Recke P., Hansen M.A., Hassager C., 1999). У женщин в ранний период постменопаузы (P. van der Recke и et al., 1999) снижение МПКТ на одно стандартное отклонение от пиковой костной массы (0,4 г/см²) ассоциируется с увеличением риска общей летальности на 43 % (относительный риск – ОР=1,4; pp<0,05) и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии в течение 17 лет наблюдения (ОР=2,3; pp<0,05).

В эпидемиологическом исследовании, проведенном Browner W.S., Sooley D.G., Vogt T.M. (1991), в которое были включены 9704 женщины старше 65 лет, каждое снижение МПКТ проксимального участка лучевой кости на одно стандартное отклонение от нормы увеличивало риск преждевременной смерти от инсульта в течение последующих 2 лет (не связанный с остеопоротическими переломами) на 40 % (Browner W.S., Pressman A.R., Nevitt M.C. et al., 1993).

В исследовании G.N. Farhat, A.B. Newman, K. Sutton-Tyrrell et al. (the Health ABC study, 2007) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлены более низкие показатели МПК в телах позвонков, шейки бедра и дистальном отделе предплечья, особенно у пациентов с высоким уровнем провоспалительных цитокинов (Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R., Dinarello C.A., Harris T., Benjamin E.J., Sawyer D.B., Levy D., Wilson P.W., D'Agostini R.B. (2003). Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction; Framingham Heart Study. *Circulation* 107:1486–1491).

В исследовании U. Sennerby, B. Farahmand, A. Ahlbom, S. Ljunghall, K. Michaëlsson (Osteoporos Int., feb. 2007) было выявлено 2–3-кратное увеличение риска перелома проксимального отдела бедренной кости у пациентов с ССЗ в анамнезе.

Следует подчеркнуть, что ряд авторов относят потерю МПК к категории предикторов ССЗ, а именно поражений коронарных артерий (Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A., O'Neill W.W., Yerkey M., Boura J., Kleerkoper M., Dickinson C.Z. (2005). Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 96:1059–1063).

В ряде исследований отмечена общность патогенеза артериальной гипертонии и остеопороза. В частности, активность ренин – ангиотензиновой системы (РАС), с одной стороны, за счет влияния на локальный кровоток и кровоснабжение костей, вызывает вазоконстрикцию микроциркуляторного русла, а с другой – оказывает непосредственное влияние на выработку ангиотензина II. Последний является фактором роста, непосредственно стимулирующим пролиферацию остеокластов и увеличивающим уровень эндотелина-1, содержание которого при активации РАС увеличивается не только в эндотелии, но и в остеокластах (Sasaki T., Hong M.H., 1993). Эти данные подтверждаются в клинике остеопротективным действием ингибиторов АПФ (Stimpel M., Jee W.S.S., Yamamoto N. et al., 1995). Эти препараты, подавляя активность ангиотензина II, способствуют меньшей резорбции остеокластов костной ткани, снижая ее потери МПКТ (Hatton R., Stimpel M., Chambers T.J., 1997; Stimpel M., Hatton R., Chambers T.J., 1997).

Все эти данные позволяют предположить, что нарастание частоты остеопороза, эктопической кальцификации и атеросклероза в целом у одних и тех же пациентов невозможно объяснить только неспецифическими возрастными факторами, обуславливающими независимое накопление этих патологических состояний в пожилом возрасте. Вероятно, они еще имеют и общую патогенетическую основу (Pahmani F., Garfinkel A., Demer L.L., 2000).

Остеопороз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Кальцификация сосудов является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Кальцификация любой артерии или клапана сердца повышает риск сердечно-сосудистых событий и смертности в 3–4 раза, а также считается прогностическим фактором ишемической болезни сердца (ИБС). Отложение кальция в коронарных артериях может привести к ослаблению вазомоторных реакций и нарушить стабильность атеросклеротических бляшек. У пациентов с нестабильной стенокардией либо инфарктом миокарда чаще наблюдается множество небольших очагов отложений кальция, тогда как у пациентов со стабильной стенокардией – несколько крупных очагов.

Кальцификация коронарных артерий легко определяется при помощи КТ; оценка кальцификации может использоваться в клинических исследованиях для прогнозирования риска сердечно-сосудистых событий.

Аналогично кальцификация аорты также является независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий.

Кальцификация стенок артерий сопровождается снижением их эластичности, что приводит к значительной заболеваемости и смертности от таких заболеваний, как артериальная гипертензия, аортальный стеноз, гипертрофия миокарда, инфаркт миокарда и ишемия нижних конечностей.

В настоящем обзоре рассматриваются патогенетические механизмы, общие для остеопороза и кальцификации сосудов, а также обсуждаются клинические данные в отношении частоты развития кальцификации сосудов и риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с остеопорозом.

Патофизиология кальцификации сосудов

Выделяют четыре типа кальцификации сосудов – интимы, средней оболочки (медии) и клапанов сердца, а также кальцифицирующую артериолопатию.

Наиболее распространенной формой является кальцификация интимы, которая развивается под воздействием проатерогенных и провоспалительных факторов, таких как липопротеины и цитокины.

Кальцификация меди, которая ассоциируется с возрастом, сахарным диабетом и хронической болезнью почек (ХБП), приводит к увеличению риска ампутации и смертности от сердечно-сосудистых причин по сравнению с пациентами, у которых кальцификация сосудов отсутствует.

При кальцификации меди эластин распадается с образованием метаболитов, которые активируют формирование клетками отложений кальция, тогда как неповрежденный эластинновый матрикс стабилизирует фенотип гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки *in vivo*.

Кальцификация митрального кольца, которая является наиболее распространенной формой кальцификации клапанов сердца (на втором месте – аортальный клапан), положительно коррелирует с атеросклерозом и смертностью вследствие сердечно-сосудистых причин независимо от тяжести ИБС.

Кальцифицирующая артериолопатия является тяжелой и жизнеугрожающей формой кальцификации сосудов, которая, как правило, возникает у пациентов с гиперпаратиреозом или на поздних стадиях ХБП, сопровождаясь развитием панникулита и некроза кожи. При этом смертность достигает 80 %, что обусловлено прогрессирующей ишемией кожи и сепсисом. В редких случаях возможно также поражение брыжейки и ткани легких.

Факторы риска поражения эндотелия, такие как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет или воспалительные цитокины, образующиеся в избыточной жировой ткани, усиливают экспрессию веществ, стимулирующих адгезию лейкоцитов к внутренней поверхности стенки артерии и их соединение с эндотелиальными и ГМК. Основным результатом такой воспалительной реакции является миграция ГМК из меди в интиму, их пролиферация и трансформация в остеобластоподобные клетки с развитием кальцификации и атеросклероза.

В этом процессе также участвуют моноциты и дендритные клетки, которые вырабатывают ММР в ответ на различные продукты окисления и воспалительных реакций.

При изучении кальцинированных сосудов человека были обнаружены маркеры остеогенеза (ALP, остеокальцин, BSP, коллаген II), факторы транскрипции остеобластов

(RUNX2, Sp7, MSX2) и фактор транскрипции хондроцитов SOX9. Инактивация гена RUNX2 приводила к выраженному уменьшению кальцификации ГМК сосудов.

Кальцификация атеросклеротических бляшек интимы происходит по механизму энхондральной оссификации; процесс кальцификации меди более сходен с эндесмальной оссификацией, поскольку: а) изначально минерализация происходит в матричных везикулах, связанных с волокнами внеклеточного матрикса; б) отсутствует необходимость предшествующего наличия хрящевой ткани; в) основную роль в процессе минерализации играет BMP-2.

Кальцификация аортального клапана ассоциируется с фенотипом остеобластов, поскольку при кальцификации в клапанах определяются повышенные концентрации мРНК, кодирующей OPN, BSPII, остеокальцин и RUNX2. Культивирование интерстициальных клеток аортального клапана человека в стимулирующей остеогенез питательной среде, содержащей BMP-2, BMP-4, BMP-7 и TGF-β, в течение 21 дня привело к остеобластной дифференцировке интерстициальных клеток клапана, что определялось на основании повышенной активности и экспрессии ALP.

BMP участвуют в дифференцировке остеобластов, одновременно оказывая влияние на синтез АФК и усиливая адгезию моноцитов к сосудистой стенке. Действие этих белков блокируется MGP, витамин К-зависимым белком, который также угнетает минерализацию сосудистой стенки в качестве кофактора α2-HS-гликопротеина (также известен как фетуин-А). RANKL является ключевым фактором созревания остеокластов, а также препятствует кальцификации. OPG предотвращает связывание RANKL с его рецептором.

Сигнальный путь Wnt, который играет важную роль в дифференцировке остеобластов, угнетается склеростином и DKK-1. В сосудистой стенке Wnt активируется фактором транскрипции MSX2, который нейтрализует ингибирующий эффект DKK-1, что приводит к усилению кальцификации сосудов.

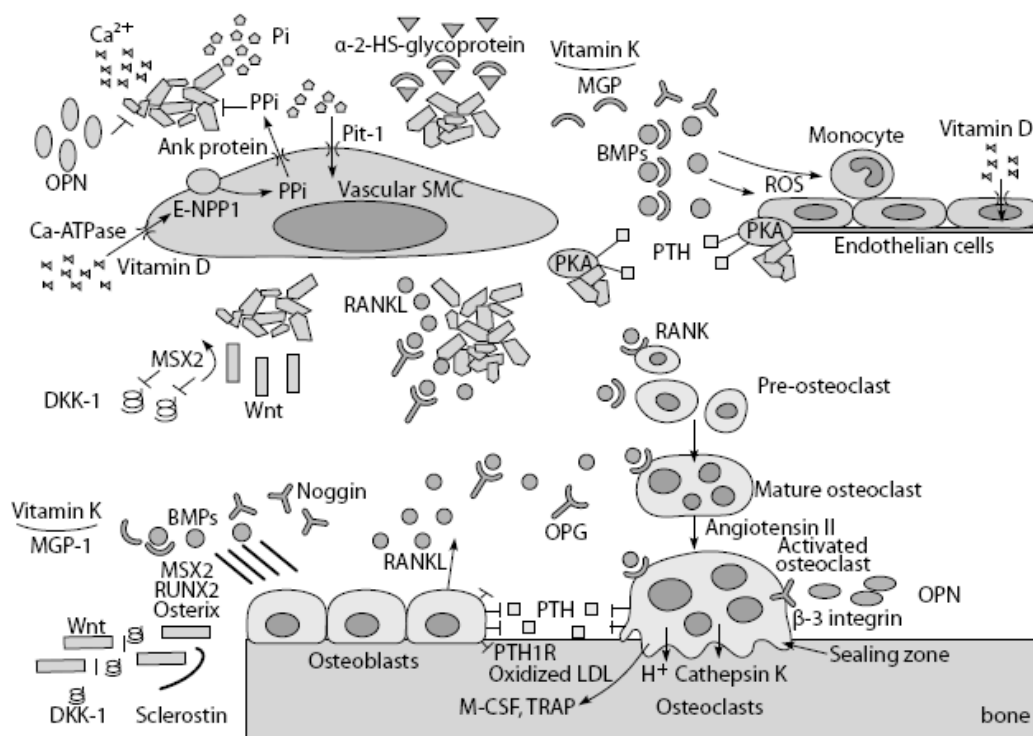


Рисунок 10 (адаптирован по С.Е. Lampropoulos, I. Paraiouanou, D.P. D’Cruz, 2012). Общие патогенетические механизмы остеопороза и кальцификации сосудов

Ионы фосфата, которые проникают через стенку ГМК вместе с котранспортером Pit-1, непосредственно стимулируют кальцификацию сосудов, тогда как ионы пирофосфата служат ингибитором кальцификации. OPN связывает ионы кальция и гидроксиапатита, ингибируя формирование кристаллов и кальцификацию сосудов; этот белок взаимодействует с интегриновыми рецепторами, что приводит к активации остеокластов. ПТГ угнетает активацию остеобластов и усиливает резорбцию костной ткани; посредством активации РКА этот гормон стимулирует дифференцировку остеобластов и минерализацию клеток сосудистой стенки.

Витамин D увеличивает поступление кальция в клетки сосудистой стенки, что приводит к кальцификации. Окисленный холестерин ЛПНП стимулирует экспрессию мощных медиаторов дифференцировки остеокластов. Ангиотензин II участвует в активации остеокластов. Сокращения: BMP = костный морфогенетический белок; Ca^{2+} = кальций; DKK-1 = белок Dickkopf-1; E-NPP1 = экзонуклеотид-пирофосфатаза (член 1 семейства фосфодиэстераз); M-CSF = макрофагальный колониестимулирующий фактор 1; MGP = матриксный Gla-белок; OPG = остеопротегерин; OPN = остеопонтин; Pi = неорганический фосфат; PPi = пирофосфат; РКА = протеинкиназа А; ПТГ = паратиреоидный гормон; PTH1R = рецептор к паратиреоидному гормону типа 1; RANKL = лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор kB; АФК = активные формы кислорода; RUNX2 = транскрипционный фактор 2 с доменом runt; ГМК = гладкомышечная клетка; TRAP = тартрат-резистентная кислая фосфатаза типа 5.

Перициты мелких кровеносных сосудов, а также интерстициальные клетки аортального клапана человека могут дифференцироваться в остеобласты, хондроциты и адипоциты, что способствует возникновению и прогрессированию кальцификации сосудов. Минерал, который откладывается в кальцинированных бляшках сосудистой стенки, представляет собой гидроксиапатит. Низкое поступление витамина K (который является необходимым кофактором для активации некарбоксилированного матриксного Gla-белка (MGP)) и высокая концентрация некарбоксилированного MGP тесно связаны с повышенным риском кальцификации сердечно-сосудистой системы и смертности.

Клиническое значение

Полученные к настоящему времени данные поддерживают гипотезу о наличии связанных метаболических каскадов для процессов остеопороза и кальцификации сосудов. Эти два состояния, по всей видимости, развиваются постепенно и необратимо прогрессируют с возрастом.

Таблица 6

Клинические доказательства связи между кальцификацией сосудов и риском переломов

Исследование	Популяция пациентов	Результаты
Szulc et al.(2008)	781 мужчина в возрасте ≥ 50 лет	У пожилых мужчин увеличение степени кальцификации брюшного отдела аорты ассоциируется с возрастанием риска переломов
Schulz et al. (2004)	2348 женщин в постменопаузе	Наличие кальцификации аорты ассоциируется с возрастанием риска переломов позвонков и шейки бедра
Bagger et al. (2006)	2662 женщины в постменопаузе, период наблюдения 7,5 года	Увеличение выраженности кальцификации аорты ассоциируется с возрастанием риска переломов шейки бедра
Naves et al. (2008)	624 мужчины и женщины в возрасте > 50 лет	Наличие выраженной кальцификации аорты ассоциируется с риском переломов позвонков
Rodriguez-Garcia et al. (2009)	193 пациента, получающих гемодиализ	Наличие кальцификации сосудов ассоциируется с повышенной частотой переломов позвонков

Таблица 7

Клинические доказательства связи остеопороза и сердечно-сосудистых событий

Исследование	Популяция пациентов	Результаты
Farhat et al. (2007)	2310 мужчин и женщин в возрасте 68–80 лет	У женщин, а также у мужчин европеоидной расы низкая МПКТ ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний
Farhat et al. (2006)	3075 мужчин и женщин в возрасте 68–80 лет	Как у мужчин, так и у женщин имеется связь между низкой МПКТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Trivedi & Khaw (2001)	Мужчины в возрасте 65–76 лет	У пожилых мужчин низкая МПКТ ассоциируется с возрастанием смертности от сердечно-сосудистых заболеваний
Jorgensen et al. (2001)	251 мужчина и женщина в возрасте ≥ 60 лет	У женщин с низкой МПКТ увеличивается риск инсульта
Kiel et al. (2001)	364 женщины и 190 мужчин	За 25-летний период наблюдения более интенсивная потеря костной массы ассоциировалась с более выраженным прогрессированием кальцификации аорты
Marcovitz et al. (2005)	209 мужчин и женщин	Остеопороз является независимым прогностическим фактором ишемической болезни сердца
Tanko et al. (2005)	2576 женщин в постменопаузе (средний возраст 66,5 года)	У женщин в постменопаузе с наличием остеопороза повышен риск сердечно-сосудистых событий
Collins et al. (2009)	5781 мужчина в возрасте ≥ 65 лет	У мужчин поражение периферических артерий ассоциируется

		с низкой МПКТ и увеличенным риском переломов
Laroche et al. (2003)	25 мужчин и женщин с односторонним поражением артерий нижней конечности, средний возраст 62,3 года	Одностороннее поражение периферических артерий ассоциируется с низкой МПКТ пораженной нижней конечности
Pennisi et al. (2004)	36 пациентов с поражением периферических артерий и 30 здоровых испытуемых	Как у мужчин, так и у женщин низкая МПКТ ассоциируется с атеросклерозом периферических сосудов
Vogt et al. (1997)	1292 пожилые женщины (средний возраст 71 год)	Снижение кровотока в конечностях ассоциируется с уменьшением МПКТ
Wong et al. (2005)	3998 мужчин и женщин в возрасте 65–92 года	У мужчин и женщин с остеопорозом повышен риск поражения периферических артерий
van Diepen et al. (2008)	16 294 пациента в возрасте ≥ 65 лет	Наличие сердечной недостаточности ассоциируется с увеличением риска перелома шейки бедра в 4 раза

Таблица 8

Клинические доказательства связи остеопороза и кальцификации сосудов

Исследование	Популяция пациентов	Результаты
Hyder et al. (2009)	946 женщин (средний возраст 65,5 года) и 963 мужчины (средний возраст 64,1 года)	Низкая МПКТ ассоциируется с более выраженной кальцификацией артерий у мужчин и женщин, а также с более выраженной кальцификацией коронарных артерий у женщин
Choi et al. (2009)	467 пациентов (128 мужчин и 339 женщин)	Низкая МПКТ ассоциируется с увеличением индекса кальцификации коронарных артерий и выраженности атеросклеротических бляшек у женщин
Nak et al. (2000)	236 женщин, исходный возраст 45–57 лет, период наблюдения — 9 лет	У женщин в менопаузе прогрессирование кальцификации аорты ассоциируется с потерей костной массы в метакарпальной области
Adragao et al. (2009)	38 пациентов, получающих гемодиализ	У пациентов, получающих гемодиализ, низкий объем костной ткани является фактором риска кальцификации коронарных артерий

Tanko et al. (2003)	963 женщины в возрасте 60–85 лет	Низкая МПКТ связана с выраженным атеросклерозом
Reddy et al. (2008)	228 женщин (средний возраст 64 года)	Остеопороз тесно связан с наличием кальцификации артерий молочной железы
Uyama et al. (1997)	30 женщин в постменопаузе возрастом от 67 до 85 лет	У женщин в постменопаузе остеопороз ассоциируется с тяжестью атеросклероза сонных артерий
Sumino et al. (2008)	175 женщин в постменопаузе	У женщин в постменопаузе увеличение толщины интимы-медии сонной артерии ассоциируется с низкой МПКТ поясничных позвонков
Sumino et al. (2007)	85 женщин в постменопаузе	У женщин в постменопаузе остеопороз ассоциируется с нарушением функции эндотелия плечевой артерии
Seo et al. (2009)	152 женщины в постменопаузе	У женщин в постменопаузе остеопороз ассоциируется с уменьшением эластичности артерий и наличием атеросклероза коронарных артерий

Сокращения: МПК – минеральная плотность костной ткани.

Данная связь может объясняться тем, что кальцификация сосудов, которая приводит к снижению кровотока либо к ограничению физической активности, сопровождается нарушением костного метаболизма, что, в свою очередь, ведет к потере костной массы.

В исследованиях на крысах было продемонстрировано, что бисфосфонаты в дозах, сравнимых с угнетающими костную резорбцию, подавляют кальцификацию артерий и клапанов сердца, не оказывая влияния на сывороточные концентрации кальция и фосфатов.

Этот эффект объясняется защитным действием бисфосфонатов в отношении сосудистой стенки, включая повышение чувствительности макрофагов к факторам, вызывающим апоптоз, и предупреждение образования пенных клеток посредством угнетения захвата холестерина ЛПНП.

В опытах на крысах с артериальной гипертензией бисфосфонаты тормозили развитие атеросклероза и пролиферацию ГМК сосудов. В проспективном клиническом исследовании бисфосфонаты замедляли прогрессирование атеросклеротических бляшек и увеличение индекса кальцификации брюшного отдела аорты (ААС) у женщин с остеопорозом, в то

время как у здоровых женщин без лечения наблюдалось прогрессирующее кальцификация сосудов; это указывает на защитный эффект бисфосфонатов в отношении атеросклероза.

В исследовании кальцификации брюшного отдела аорты MESA было показано, что, после поправки на возраст и факторы риска, более низкая МПК ассоциировалась с повышенным индексом кальцификации коронарных артерий у женщин, а также у пациентов обоих полов с повышенным значением индекса ААС.

В другом исследовании, в котором выполнялось изучение коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии, была установлена связь индекса кальцификации коронарных артерий и выраженности атеросклеротических бляшек с низкой МПК у женщин в пре- и постменопаузе; данная связь не зависела от возраста и сердечно-сосудистых факторов риска. В исследовании продолжительностью 9 лет, которое включало 236 женщин, потеря костной массы в период менопаузы была значимо выше у женщин с прогрессирующим кальцификацией аорты по сравнению с отсутствием прогрессирования.

У пациентов с почечной недостаточностью, получавших гемодиализ, была установлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем ремоделирования кости, который определялся в образцах, полученных методом костной биопсии, и индексом кальцификации коронарных артерий.

По-видимому, у пожилых женщин низкая МПК шейки бедренной кости является маркером выраженных атеросклеротических изменений.

Во многих исследованиях была показана связь между остеопорозом и толщиной интимы-медии сонной артерии, которая является хорошо известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

У женщин с остеопорозом наблюдалось нарушение функции эндотелия плечевой артерии по сравнению со здоровыми женщинами, что определялось на основании поток-зависимой вазодилатации после реактивной гиперемии.

Ригидность стенки артерии, которая измерялась на основании плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны, ассоциировалась с остеопорозом и атеросклерозом коронарных артерий, который определялся при помощи мультиспиральной КТ.

Кроме того, в ряде клинических исследований была продемонстрирована связь между кальцификацией сосудов и риском остеопоротического перелома (таблица 3), а также между остеопорозом и сердечно-сосудистыми событиями (таблица 4).

В исследовании MINOS с участием 781 мужчины в возрасте ≥ 50 лет, в котором период наблюдения составлял 10 лет, более высокие значения ААС ассоциировалось с возрастанием риска переломов в 2–3 раза, независимо от величины МПК либо наличия падений в анамнезе.

В группе, включавшей 2348 здоровых женщин в постменопаузе, связь между выраженностью кальцификации аорты (которая определялась при помощи КТ) и потерей костной массы была статистически значимой и не зависела от возраста; кроме того, у женщин с наличием кальцификации вероятность перелома позвонков возрастала в 5 раз и перелома шейки бедра – в 3 раза по сравнению с женщинами, у которых кальцификация отсутствовала.

В популяционном когортном исследовании, которое включало 2662 здоровые женщины в постменопаузе, за период наблюдения продолжительностью 7,5 года выраженная кальцификация аорты ассоциировалась со снижением МПК и увеличением риска перелома проксимальной части бедренной кости в 2,3 раза.

Увеличение риска переломов, особенно позвонков, и скорость снижения МПК также положительно ассоциировались с прогрессирующим кальцификацией аорты.

У женщин с остеопорозом риск инсульта в 4,8 раза выше по сравнению с женщинами с нормальной МПК.

В другом исследовании на основании когорты Framingham у женщин со сниженной МПК наблюдалось более выраженное увеличение ААС на протяжении 25-летнего периода наблюдения. У женщин с выраженной ИБС (определяемой как сужение просвета крупного сосуда > 50 %) остеопороз, по-видимому, служил независимым прогностическим фактором данного заболевания.

В исследовании с участием 2576 женщин в постменопаузе ускоренная потеря костной массы шейки бедренной кости ассоциировалась с увеличением риска смертности от сердечно-сосудистых причин.

Была установлена независимая корреляция между МПК, повышенным риском переломов и поражением периферических артерий.

В популяционном когортном исследовании, включавшем 16 294 пациента, было показано, что сердечная недостаточность ассоциируется с факторами, которые связаны с ускоренной потерей костной массы и повышением риска переломов, в частности перелома шейки бедра (в 4 раза); этот результат не должен вызывать удивления, поскольку в большинстве случаев пациенты с сердечной недостаточностью характеризуются ограничением подвижности.

Общие патогенетические механизмы

Факторы, участвующие в патогенезе как остеопороза, так и кальцификации сосудов, включают белки, гормоны, химические элементы, липиды и витамины (табл.).

В таблице 9 суммированы общие для обоих процессов механизмы, которые обсуждаются далее.

Таблица 9

Общие патогенетические факторы для остеопороза и кальцификации сосудов

Фактор	Роль в костном метаболизме	Роль в кальцификации сосудов
ВМР	Вызывают дифференцировку остеобластов и формирование костной ткани	Провоспалительный и прооксидантный эффекты в отношении стенки артерий
RANKL	Стимулирует дифференцировку и активацию остеокластов	Уменьшает выраженность кальцификации и нестабильность бляшки
ОПГ	Угнетает резорбцию костной ткани остеокластами посредством блокирования активности RANKL	Угнетает кальцификацию сосудов и служит маркером сердечно-сосудистых заболеваний
Сигнальный путь Wnt	Стимулирует формирование костной ткани остеобластами	Стимулирует кальцификацию сосудов
MGP	Вызывает прямое и опосредованное (путем блокирования ВМР-2) угнетение минерализации костной ткани	Ингибирует кальцификацию сосудов
Дефицит витамина К	Снижает минеральную плотность костной ткани	Повышает риск кальцификации сосудов и развития ишемической болезни сердца
Фосфат	Стимулирует минерализацию костной ткани	Непосредственно стимулирует кальцификацию сосудов

Катепсин К	Разрушает компоненты костного матрикса	Стимулирует атерогенез
ОПН	Активирует остеокласты	Угнетает кальцификацию сосудов
ПТГ	Угнетает активность остеобластов и усиливает резорбцию костной ткани	Вызывает кальцификацию сосудов путем стимулирования дифференцировки остеобластов и минерализации сосудистых клеток
Витамин D	Обеспечивает сохранение костной массы, способствуя всасыванию кальция в кишечнике	В высоких дозах вызывает кальцификацию сосудов
Дислипидемия	Способствует резорбции костной ткани, угнетая дифференцировку остеобластов	Повышает риск кальцификации сосудов
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	Активирует остеокласты	Способствует развитию атеросклероза

Сокращения: BMP – костный морфогенетический белок; MGP – матриксный Gla-белок; ОПГ – остеопротегерин; ОПН – остеопонтин; ПТГ – паратиреоидный гормон; RANKL – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор kB.

Костные морфогенетические белки (ВМР)

ВМР, представители суперсемейства TGF- β , индуцируют дифференцировку мезенхимальных клеток по остеобластной линии, что сопровождается усилением синтеза коллагена. Кроме того, эти белки подавляют экспрессию коллагеназы-3 остеобластами, что приводит к уменьшению распада коллагена и сохранению костной массы.

ВМР-2 вызывает дифференцировку остеобластов посредством индукции фактора транскрипции MSX2. ВМР-6 опосредует стимулирующие эффекты глюкокортикоидов в отношении дифференцировки остеобластных клеток, поскольку лечение глюкокортикоидами приводит к значительному повышению концентрации мРНК ВМР-6 и экспрессии данного белка.

В процессе формирования костной ткани ВМР-2 и ВМР-7 индуцируют экспрессию RUNX2 и Sp7; кроме того, эти белки стимулируют транскрипцию белка ноггина, который, обладая высоким сродством к ВМР, связывается с ними и нейтрализует их биологические эффекты; по-видимому, этот механизм ауторегуляции ограничивает активность ВМР в остеобластах.

ВМР оказывают провоспалительное и прооксидантное действие в системных артериях. В исследованиях было подтверждено значительное повышение активности ВМР в очагах атеросклеротических поражений. ВМР-2 вырабатывается клетками сосудистого эндотелия и ГМК под влиянием провоспалительных факторов, таких как TNF и пероксид водорода.

В регуляции экспрессии ВМР-2 центральную роль играет сигнальный путь NF- κ B. Кроме того, активация NF- κ B в эндотелии и увеличение экспрессии ВМР-2 и TNF были продемонстрированы при гипергомоцистеинемии.

ВМР-2 вызывает эндотелиальную дисфункцию и стимулирует выработку в эндотелиальных клетках большого количества активных форм кислорода (АФК) под действием НАДФН-оксидазы, что приводит к активации эндотелия и к усилению адгезии моноцитов.

В опытах на модели сахарного диабета у мышей было показано, что стимуляция ВМР-2 and MSX2 сопровождается усилением кальцификации сосудов, а диета с высоким содержанием жиров стимулирует экспрессию MSX1 и MSX2 в периваскулярных адвентициальных клетках. ВМР-4, содержание которого гораздо выше в легочных артериях по сравнению с сосудами большого круга, вызывает выраженную эндотелиальную дисфункцию системных артерий с явлениями вазоконстрикции, артериальной гипертензии и развитием атеросклеротических бляшек, в то время как легочные артерии остаются интактными. Была установлена связь стимуляции ВМР-4 с развитием атеросклероза и артериальной гипертензии, тогда как прерывание сигнального пути ВМР-4 ассоциировалось с развитием легочной гипертензии. Антагонисты ВМР (включая фоллистатин, ноггин и MGP), которые вырабатываются в эндотелиальных клетках периферических артерий, регулируют активность ВМР в сосудистой стенке. У мышей с ХБП введение ВМР-7 сопровождалось значительным уменьшением кальцификации аорты и снижением гиперфосфатемии. Тем не менее размеры очагов атеросклеротических поражений не уменьшались. Введение ВМР-7 приводило к снижению экспрессии остерикса.

Сигнальный путь RANKL-RANK-OPG

RANKL вырабатывается стромальными клетками и остеобластами и является ключевым фактором дифференцировки моноцитарно-макрофагальных предшественников остеокластов в многоядерные остеокласты, а также активации зрелых остеокластов.

RANKL активирует антиапоптозную серин-треониновую киназу Akt (также известную как протеинкиназа B) посредством сигнального комплекса, включающего Src-киназу и ассоциированный с рецептором TNF фактор 6 (TRAF6). Связывание RANKL с его рецептором на клетках-предшественниках остеокластов приводит к активации NFκB и NFATc1, которые необходимы для дифференцировки остеокластов. Активация NFκB происходит практически сразу, а NFATc1 – через 24–48 ч после связывания RANKL с рецептором. RANKL приводит к образованию АФК, включая ионы кислорода, свободные радикалы и пероксиды – как неорганические, так и органические, которые играют крайне важную роль в процессе остеокластогенеза. RANKL индуцирует также выработку каспазы-3 – фермента, вовлеченного в процесс апоптоза; при угнетении активности каспазы-3 остеокласты теряют способность к дифференцировке в ответ на воздействие RANKL.

Остеопротегерин (ОПГ, также известен как член 11В суперсемейства рецептора TNF (TNFRSF11B)) связывается с RANKL, предотвращая его взаимодействие с RANK, тормозит дифференцировку остеокластов, а также угнетает экспрессию катепсина К и TRAP. Кроме того, ОПГ стимулирует экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1), который, по всей видимости, непосредственно стимулирует резорбцию костной ткани зрелыми остеокластами. Выработка ОПГ стимулируется эстрогенами *in vitro*; кроме того, недостаток эстрогенов приводит к снижению уровня ОПГ.

Избыточный синтез RANKL наблюдается в нестабильных очагах атеросклеротического поражения, которые склонны к разрыву; представляется, что данное соединение препятствует кальцификации и может уменьшать нестабильность бляшки.

В исследовании, включавшем 909 пациентов с периодом наблюдения 15 лет, концентрация растворимого RANKL служила прогностическим фактором риска ССЗ⁴¹. У человека наблюдается положительная связь между уровнем ОПГ и кальцификацией сосудов, а также снижением скорости пульсовой волны (показатель ригидности артерий).

В исследовании с участием 826 пациентов была установлена независимая связь уровня ОПГ с тяжестью и прогрессированием атеросклероза сонных артерий за период 10 лет; кроме того, этот показатель ассоциировался с наличием и тяжестью ИБС, наличием сахарного диабета, инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности, а также с атеросклерозом и выраженностью кальцификации сосудов у пожилых женщин. ОПГ является рецептором для цитотоксического апоптоз-индуцирующего лиганда, родственного TNF (TRAIL; также известен как TNFSF10), и может угнетать вызванный TRAIL апоптоз сосудистых клеток. В отличие от этого, у мышей с недостаточностью ОПГ наблюдалось раннее развитие остеопороза и кальцификации сосудов, тогда как введение ОПГ тормозило развитие данных нарушений.

Сигнальный путь Wnt

Сигнальный путь Wnt необходим для процессов дифференцировки остеобластов и формирования костной ткани; особо важную роль в метаболизме костной ткани играет каскад Wnt/ β -катенин.

Склеростин (растворимый фактор, секретируемый остеоцитами) угнетает передачу сигнала Wnt посредством связывания с Wnt-корцептором LRP5.

Еще одним ингибитором сигнального пути Wnt является белок Dickkopf-1 (DKK-1), экспрессия которого была повышена у 66 пациентов с остеопорозом перед лечением золедроновой кислотой и снижалась после лечения до показателей, определяемых у здоровых лиц. Кроме того, предполагается, что усиленная экспрессия DKK-1 играет роль в патогенезе остеопороза, вызванного приемом глюкокортикоидов или эстрогенной недостаточностью, на фоне злокачественных опухолей либо поражения костей при множественной миеломе.

Глюкокортикоиды ингибируют остеобластогенез, угнетают функционирование остеобластов, а также индуцируют апоптоз остеобластов и остеоцитов. Также глюкокортикоиды усиливают экспрессию DKK-1 и предотвращают связывание растворимого протеина WNT с его рецепторным комплексом. Кроме того, в опытах на мышах глюкокортикоиды оказывают стимулирующее влияние на зрелые остеокласты, уменьшают их апоптоз и снижают экспрессию IGF-I, важного регулятора активности остеобластов.

В экспериментах *in vitro* на мышах MSX2 стимулировал WNT3a и WNT7a, а также блокировал ингибирующее действие DKK-1, что приводило к усилению кальцификации сосудов. Остеогенные и атерогенные эффекты MSX2 нейтрализовались введением DKK-1.

Матриксный Gla-белок

MGP относится к семейству минерал-связывающих белков, содержащих гамма-карбоксиглутаминовую кислоту; он вызывает угнетение минерализации – как непосредственно в составе комплекса с $\alpha 2$ -HS-гликопротеином, так и опосредованно, нарушая связывание BMP-2 с его рецептором и тем самым угнетая вызванную BMP-2 дифференцировку клеток остеогенного ряда. $\alpha 2$ -HS-гликопротеин является важным ингибитором эктопической кальцификации; он вырабатывается в печени и содержит домен, аналогичный TGF- β рецептору II типа. $\alpha 2$ -HS-гликопротеин взаимодействует с ионами кальция и фосфата, образуя стабильные сферы. Низкая концентрация $\alpha 2$ -HS-гликопротеина ассоциируется с повышением смертности от сердечно-сосудистых причин, усилением кальцификации сосудов и кольца митрального клапана у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, или с ИБС.

В исследованиях *in vitro* MGP, по всей видимости, служил мощным ингибитором кальцификации внеклеточного матрикса, поскольку у мышей с недостаточностью MGP наблюдалась преждевременная минерализация длинных костей и выраженная кальцификация сосудов. Кроме того, представляется, что MGP служит специфической мишенью Fra-1, белка семейства Fos, который активирует формирование костного матрикса и может приводить к развитию остеосклероза.

В нормальных сосудах эндотелиальными клетками и ГМК вырабатывается большое количество MGP, тогда как RUNX2 присутствует в крайне низких количествах. По мере прогрессирования кальцификации сосудов экспрессия MGP снижается одновременно с увеличением экспрессии RUNX2 в очагах атеросклеротического поражения.

В противоположность этому, в других исследованиях была описана связь между кальцификацией артерий и увеличением экспрессии MGP, что может быть проявлением механизма обратной связи, призванного уменьшать отложения кальция. Ингибирующее действие MGP в отношении BMP-2 зависит от степени гамма-карбоксилирования MGP, а не от количества этого белка: сниженная активность вследствие недостаточного гамма-карбоксилирования является фактором, повышающим риск кальцификации.

Описана положительная связь низкой сывороточной концентрации некарбоксилированного MGP с увеличением общего индекса кальцификации коронарных артерий, возрастанием степени кальцификации аорты и усилением дисфункции левого желудочка у пациентов, страдающих аортальным стенозом с клиническими проявлениями.

Хорошо известно, что глюкокортикоиды являются фактором риска атеросклероза и остеопороза. Дексаметазон вызывает развитие кальцификации путем угнетения ингибиторов кальцификации, таких как MGP, OPN и фактор, ассоциированный с кальцификацией сосудов (VCAF). По-видимому, эстрогены также участвуют в процессе кальцификации сосудов, оказывая влияние на систему регуляции BMP-MGP.

В исследованиях на эндотелиальных клетках аорты человека *in vitro* было показано, что заместительная терапия эстрогенами блокирует опосредованный BMP каскад остеогенеза посредством увеличения экспрессии мРНК MGP. Описана экспрессия эстрогенных рецепторов остеобластами, остеокластами, сосудистыми эндотелиальными клетками и ГМК, что указывает на возможность прямого воздействия эстрогенов на клетки сосудистого эндотелия и костной ткани. С этими наблюдениями согласуется тот факт, что заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе приводит к улучшению функции эндотелия плечевой артерии и повышению МПКТ.

Витамин К

В ряде исследований была продемонстрирована важность витамина К для костной ткани и его защитное действие в отношении костной массы, опосредованное витамин К-зависимым гамма-карбоксилированием белков костной ткани, таких как MGP. Недостаточное потребление с пищей и низкая концентрация витамина К в сыворотке крови ассоциируются с низкой МПКТ и повышенным риском перелома шейки бедра.

Состояния, вызывающие относительную недостаточность активного витамина К, могут приводить к усилению кальцификации сосудов и возрастанию риска ИБС за счет недостаточного гамма-карбоксилирования и снижения функции MGP.

Было показано, что высокое потребление витамина К с пищей (зеленые листовые овощи, растительное масло, мясо, сыр и яйца) или дополнительный прием препаратов витамина К тормозит прогрессирование кальцификации сосудов, оказывает защитное действие в отношении ИБС и повышает эластичность артерий.

«Западный» стиль питания, характеризующийся высоким содержанием обработанных пищевых продуктов и низким содержанием овощей, не обеспечивает недостаточное потребление витамина К для полного карбоксилирования MGP у здорового взрослого населения, что снижает его защитный эффект в отношении кальцификации.

Таким образом, низкое потребление витамина К с пищей является очевидным фактором риска кальцификации сосудов, особенно в сочетании с дополнительным приемом кальция, при котором витамин К необходим для нейтрализации повышенного риска кальцификации.

Антикоагулянт варфарин влияет на доступность биологически активного витамина К и вследствие этого – на функцию MGP; он угнетает образование остатков Gla в молекуле MGP и может вызвать быструю кальцификацию эластической пластинки средней оболочки артерии.

Была показана связь терапии варфарином с усилением кальцификации коронарных артерий и клапанов сердца, что согласуется с описанными механизмами.

Фосфаты

Фосфаты являются основным компонентом костной структуры.

Гипофосфатемия приводит к нарушению формирования хрящевой и костной ткани, тогда как гиперфосфатемия стимулирует процесс минерализации в хондроцитах и остеобластах. Гиперфосфатемия является независимым фактором риска ССЗ. Фосфаты непосредственно стимулируют кальцификацию сосудов путем образования соединений с кальцием, а также выступают в роли сигнальной молекулы в процессе дифференцировки остеобластов. Неорганический фосфат вызывает кальцификацию матрикса, тогда как неорганический пирофосфат, который вырабатывается экзонуклеотид-пирофосфатазой (член 1 семейства фосфодиэстераз; E-NPP1) и переносится белком Ank, является ингибитором кальцификации. Выраженность кальцификации зависит от отношения между концентрациями неорганического фосфата и неорганического пирофосфата. При ХБП повышение сывороточных концентраций фосфатов и ПТГ положительно коррелирует с повышением риска смертности от сердечно-сосудистых причин.

Необходимыми компонентами процесса кальцификации ГМК служат образование фосфата из β -глицерофосфата и его захват белком Pit-1 (тип III натрийзависимого котранспортера фосфата, экспрессируемый в ГМК человека). Повышенная концентрация фосфатов стимулирует экспрессию маркеров остеохондрогенной дифференцировки, таких как RUNX2 и OPN. В опытах *in vitro* кратковременное повышение концентрации кальция сопровождалось увеличением чувствительности ГМК сосудов к фосфатам за счет усиления экспрессии мРНК Pit-1. В результате этого ГМК сосудов приобретали фенотипические признаки остеобластов и хондроцитов, такие как экспрессия фактора транскрипции SOX9 и коллагена II типа, который является белком внеклеточного матрикса хрящевой ткани.

Лечение фосфат-связывающими препаратами может тормозить кальцификацию сосудов; в настоящее время изучается потенциальная роль данной гипотезы в клинической практике.

Катепсины

Катепсин К, который относится к цистеиновым протеазам, играет крайне важную роль в функционировании остеокластов и в деградации белковых компонентов костного матрикса, таких как коллаген I и II типа, эластин и остеоонектин. Катепсин К вырабатывается макрофагами, резорбирующими костную ткань, и синовиальными фибробластами. Сывороточная концентрация катепсина К возрастает у пациентов с ревматоидным артритом и коррелирует с рентгенологическими признаками деструкции. В настоящее время изучается возможность использования ингибиторов катепсина К, таких как оданакатиб, в лечении остеопороза.

У мышей катепсин L1 непосредственно участвует в атерогенезе, опосредуя разрушение внутренней эластической мембраны гладкомышечными клетками, миграцию и скопление ГМК в очагах поражения интимы, а также миграцию моноцитов и лейкоцитов периферической крови в очаги поражения. Кроме того, дефицит катепсина L1 тормозит развитие индуцированного диетой атеросклероза. Разрушение катепсина К замедляет прогрессирование атеросклероза и вызывает фиброз бляшек, что приводит к увеличению их стабильности.

Остеопонтин

OPN представляет собой внеклеточный структурный белок, который синтезируется в различных тканях; его синтез стимулируется кальцитриолом ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Этот белок содержит большое количество остатков аспарагиновой кислоты, которые связывают ионы кальция и гидроксиапатита, препятствуя формированию кристаллов. OPN может также действовать посредством связывания с различными интегриновыми рецепторами, особенно с интегрином β -3; связывание с этим рецептором приводит к снижению концентрации ионов кальция в цитозоле, что сопровождается активацией остеокластов и вызывает экспрессию карбоангидразы II, которая создает кислую среду, необходимую для резорбции очагов эктопической кальцификации. В опытах на мышах с недостаточностью гена, кодирующего OPN, введение рекомбинантного OPN приводило к восстановлению нарушенной резорбции эктопической кости, которая была имплантирована в мышечную ткань.

OPN является ингибитором кальцификации сосудов. У мышей с недостаточностью *MGP* в сочетании с недостаточностью гена, кодирующего OPN, наблюдалась более интенсивная кальцификация сосудов по сравнению с мышами, имевшими недостаточность только *MGP*. OPN в больших количествах экспрессируется в кальцинированных атеросклеротических бляшках у пациентов с сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью, что может быть проявлением компенсаторного механизма, снижающего минерализацию. Концентрация OPN и ОПГ в сыворотке крови повышена у пациентов со стенозом сонных артерий и ИБС и возрастает при увеличении активности заболевания⁸. OPN непосредственно ингибирует кальцификацию ГМК аорты крупного рогатого скота в клеточной культуре, а также клапанов аорты *in vivo*.

Паратиреоидный гормон

ПТГ оказывает парадоксальное влияние на процесс ремоделирования костной ткани: хроническое повышение секреции ПТГ приводит к угнетению активности остеобластов и усилению костной резорбции, тогда как периодическое введение ПТГ стимулирует формирование костной ткани⁸⁹. Эффекты ПТГ обусловлены его связыванием с рецептором РТН1 остеобластов и реализуются посредством различных внутриклеточных сигнальных путей, включая каскады протеинкиназы А (РКА) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), а также чувствительных к ПТГ факторов транскрипции, таких как белок, связывающийся с цАМФ-зависимым элементом, AP1 и RUNX2. ПТГ стимулирует выработку MGP в остеобластах посредством сигнальных путей РКА и регулируемых внеклеточным сигналом киназ (ERK)-МАРК; этот эффект опосредован факторами транскрипции семейства Sp и RUNX2.

В сосудах ПТГ активирует каскад РКА, стимулируя кальцификацию независимо от уровня кальция и фосфора. Как первичный, так и вторичный гиперпаратиреоидизм вызывает кальцификацию аортального клапана, которая разрешается одновременно с нормализацией уровня ПТГ. Активация РКА под действием TNF или аналогов циклического АМФ приводит к дифференцировке остеобластов и минерализации сосудистых клеток. Форсколин, который активирует сигнальный путь РКА, воздействуя на аденилатциклазу и выработку цАМФ, вызывает кальцификацию сосудов за счет влияния на белки-переносчики фосфатов и ферменты, приводящие к образованию пирофосфатов. В исследованиях на животных введение форсколина стимулировало экспрессию маркеров дифференцировки остеобластов (OPN, ALP, BSP и остеокальцин), а также фактора транскрипции RUNX2.

Витамин D

Витамин D участвует в метаболизме кальция, способствуя его всасыванию в кишечнике, тогда как недостаточность витамина D является дополнительным фактором развития остеопороза. Кроме того, в новых исследованиях была показана роль витамина D в патогенезе кальцификации сосудов. В исследованиях на крысах введение высоких доз витамина D приводило к кальцификации сосудов.

В крови экзогенный витамин D переносится с липопротеинами, в отличие от эндогенного витамина D, который, как правило, связывается с белком; таким образом, холестерин ЛПНП может способствовать накоплению экзогенного витамина D в артериальной стенке в высоких концентрациях. Как эндотелиальные клетки, так и ГМК сосудов экспрессируют высокоаффинные рецепторы к биологически активной форме – витамину D₃. По-видимому, метаболиты витамина D оказывают разностороннее воздействие на ГМК, включая усиление экспрессии Са-АТФазы, увеличение поступления кальция в клетки, повышение концентрации свободного кальция в цитозоле и изменение тонуса артерий. Существуют доказательства наличия в ГМК сосудов человека ферментной системы 25-гидроксивитамин D₃-1α-гидроксилазы, которая может активироваться под влиянием ПТГ и эстрогенов.

Дислипидемия

Дислипидемия является важным фактором риска кальцификации сосудов. У мышей окисленные формы липидов вызывают угнетение дифференцировки остеобластов в тканях сосудов и снижение МПКТ. Окисленный холестерин ЛПНП стимулирует экспрессию M-CSF и TRAP (мощных медиаторов дифференцировки остеокластов) и подавляет терминальную дифференцировку стромальных клеток в остеобласты.

Накопление окисленных липидов в субэндотелиальном пространстве артерий стимулирует кальцификацию сосудов, а во внутрикостных артериях угнетает минерализацию костной ткани.

У женщин в постменопаузе была показана связь повышенной концентрации холестерина ЛПНП и сниженной концентрации холестерина ЛПВП с остеопорозом. По-видимому, статины усиливают минерализацию костной ткани у мышей и у пациентов с остеопорозом, а также снижают риск костных переломов.

Ренин – ангиотензин – альдостероновая система

Хорошо известно, что активация ренин – ангиотензин – альдостероновой системы стимулирует развитие атеросклероза.

В исследовании *in vitro* было показано, что ангиотензин II вызывает активацию остеокластов, что приводит к развитию остеопороза. В модели сердечной недостаточности у крыс уровень альдостерона был непосредственно связан с возрастанием уровня ПТГ и экскреции кальция; выраженность этих изменений уменьшалась под действием спиронолактона. С другой стороны, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), по всей видимости, снижают риск костных переломов и способствуют увеличению МПКТ.

Выводы

По всей видимости, остеопороз, кальцификация сосудов и сердечно-сосудистые события являются тесно связанными, причем данная связь представляется не зависящей от возраста.

Это парадоксальное явление обусловлено взаимодействием множества патогенетических механизмов.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить выраженность такой связи и установить, является ли остеопороз фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Тем не менее на основании имеющихся данных может быть целесообразной оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с остеопорозом.

Клиническая фармакология препаратов для лечения остеопороза

Лекарственные средства, применяемые для лечения и профилактики остеопороза, называемые также антиостеопоретическими препаратами, представляют собой значительную в количественном отношении и весьма разнородную по механизмам действия группу медикаментов, единой классификации которых не существует. Тем не менее общим свойством, позволяющим объединить эти препараты в общую фармакотерапевтическую группу, является их преимущественное влияние на процессы костного ремоделирования, а также тесно связанный с ним гомеостаз кальция.

Рассматривая в целом механизмы действия антиостеопоретических препаратов, можно считать, что все эти препараты являются средствами патогенетической терапии.

Нередко наблюдаемое при их применении уменьшение болевого синдрома, связанное, как полагают, с положительным влиянием на состояние кости, предупреждением микропереломов позвонков и т. п., нельзя рассматривать (за исключением препаратов кальцитонина) как самостоятельное проявление симптоматического обезболивающего действия, присущего наркотическим или ненаркотическим анальгетикам.

Наиболее удобной является «рабочая» классификация, предложенная Европейским фондом остеопороза (1997), а также одобренная и используемая Российской ассоциацией по остеопорозу (2006).

Данная классификация выделяет три основных группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения ОП, внутри которых выделяются дополнительные подгруппы (табл. 10).

В соответствии с European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis (2008), наибольшее значение имеют только следующие лекарственные препараты (см. табл. 11).

Таблица 10

Рабочая классификация лекарственных препаратов для лечения остеопороза

Ингибиторы костной резорбции (антирезорбтивные препараты)	Препараты, стимулирующие костное новообразование	Препараты, оказывающие многоплановое действие на костную ткань
<ol style="list-style-type: none"> 1. Бисфосфонаты <ul style="list-style-type: none"> – Эtidронат – Клodронат – Алендронат – Золедронат – Ибандронат – Памидронат – Резидронат 2. Кальцитонины <ul style="list-style-type: none"> Полусинтетический кальцитонин лосося 3. Стронция ренелат 4. Деносуаб 5. Препараты заместительной гормональной терапии и их производные <ol style="list-style-type: none"> 1. Природные эстрогены человека (конъюгированные эстрогены; эстроген – прогестагенные препараты) 2. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов 3. Тиболон 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фториды 2. Анаболические стероиды (?) 3. Паратиреоидный гормон 4. Андрогены 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Препараты кальция 2. Витамин D, его активные метаболиты и производные <ol style="list-style-type: none"> a. Витамин D₂ b. Витамин D₃ c. Дигидротрахистерол d. Кальцитриол e. Альфакальцидол 3. Другие средства <ol style="list-style-type: none"> 1. Оссеин – гидроксипатитовый комплекс 2. Иприфлавон 3. Тиазидные диуретики

Таблица 11

Эффективность главных фармакологических интервенций в отношении риска переломов

Препарат	Эффективность при переломе позвонков	Эффективность при непозвоночных переломах
Алендронат	+	+
Ибандронат	+	+а
Золендронат	+	+
ЗГТ	+	+
Ралоксифен	+	N/A
Терипаратид	+	+
Стронция ранелат	+	+

N/A – не достоверно; а – пост-анализ.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты рассматриваются сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении остеопороза.

Ингибирование резорбции кости является основным фармакологическим эффектом бисфосфонатов. Существующие представления об изменении активности остеокластов под влиянием бисфосфонатов состоят в общем виде в следующем: после поступления в организм и связывания с минеральным веществом кости препараты этой группы концентрируются в местах активного ремоделирования, где взаимодействуют с располагающимися над ними зрелыми остеокластами, вызывая снижение образования в этих клетках кислых продуктов, свободнорадикальных молекул, лизосомальных и других ферментов, ПГ, а также повышают проницаемость клеточной мембраны, что имеет следствием снижение резорбирующей активности, уменьшение хемотаксиса остеокластов к местам резорбции, усиление их апоптоза.

Наряду с антирезорбтивной активностью спектр фармакологических свойств бисфосфонатов включает и тормозящее влияние на процессы минерализации как тканей скелета, так и мягких тканей. Особенно хорошо изучены в этом отношении этидронат и клодронат, которые в дозах, эквивалентных 5–20 мг фосфора/кг массы тела (внутрь парентерально), вызывают отчетливое торможение кальцификации костей и хрящевой ткани у молодых крыс, а также тканей стенки артерий, почек, кожи, клапанов сердца. Важно отметить, что указанные препараты тормозят не только эктопическую и нормальную минерализацию разных тканей, но и стимулированную, в частности развивающуюся в отдельных случаях при применении высоких доз витамина D₃ кальцификацию аорты и артериальных сосудов. При этом наблюдается не только снижение объема минеральных депозитов в сосудистой стенке, но и накопления в ней холестерина, эластина и коллагена. Торможение минерализации бисфосфонаты вызывают, как правило, при значительно меньших дозах и концентрациях, чем при тех, в которых они оказывают антирезорбтивный эффект.

Антирезорбтивная активность отдельных препаратов из группы бисфосфонатов существенно варьирует, что отражает уровни эффективных фармакологических и терапевтических доз. В соответствии с возрастанием антирезорбтивного потенциала лекарственные препараты можно расположить следующим образом: этидронат – 1; клодронат – 10; алендронат – 100–1000; ибандронат – 1000–10 000; золедронат – 10 000+.

Что касается общих фармакологических свойств бисфосфонатов, их влияния на различные органы и системы организма, то имеющаяся относительно небольшая информация свидетельствует о том, что в эффективных антирезорбтивных дозах эти препараты у лабораторных животных не оказывают заметного действия на ЦНС, уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений, функцию дыхания, температуру тела, перистальтику ЖКТ и продукцию соляной кислоты в желудке. В дозах, превышающих антирезорбтивные, они могут повышать экскрецию K⁺ с мочой, снижать объем выделяемой мочи и соотношение в ней Na⁺/K⁺.

Для лечения остеопороза в РФ используются следующие лекарственные препараты из группы бисфосфонатов: алендронат, золедронат, резиндронат, ибандронат.

Остеонекроз верхней и/или нижней челюстей

Описаны случаи развития остеонекроза верхней и нижней челюсти в основном у онкологических пациентов на фоне противоопухолевого лечения, включающего бисфосфонаты.

Факторами риска развития остеонекроза являются онкологические заболевания, химиотерапия, лучевая терапия, лечение кортикостероидами, недостаточная гигиена ротовой полости, местный инфекционно-воспалительный процесс, включая остеомиелит.

В большинстве описанных случаев больным на фоне лечения бисфосфонатами была произведена экстракция зубов. Причинная взаимосвязь остеонекроза верхней и нижней челюстей с приемом бисфосфонатов остается неясной.

Противопоказания для применения бисфосфонатов

Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (безопасность и эффективность в настоящее время не определены). С осторожностью: заболевания ЖКТ в фазе обострения (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), стриктура пищевода, ахалазия пищевода, гипокальциемия, дефицит витамина D.

Поскольку бисфосфонаты выводятся через почки, то данная группа имеет ограничения при применении у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Абсолютно противопоказаны при тяжелой ХПН (при КК менее 35 мл/мин увеличивается риск кумуляции препарата).

Алендронат

Фармакокинетика

Абсорбируется в ЖКТ на 25 %. Абсолютная биодоступность для таблеток (10 мг), принятых за 2 ч до еды, – 0,78 % для женщин и 0,59 % – для мужчин. Абсолютная биодоступность при дозе 40 мг у женщин – 0,6 %. При приеме за 30–60 мин до еды биодоступность снижается на 40 % по сравнению с дозой, принятой за 2 ч перед едой. Прием через 2 ч после еды на биодоступность не влияет, прием кофе и апельсинового сока снижает биодоступность на 60 %. Связь с белками плазмы – около 78 %. $T_{1/2}$ – не более 10 ч. Почечный клиренс – 71 мл/мин, системный – 200 мл/мин. Концентрация в плазме после в/в инфузии снижается на 95 % в течение 6 ч. Выводится почками.

Клиническая фармакология

Существует как минимум 11 РКИ, посвященных оценке эффективности алендроната. Наиболее крупными из них являются: FOSIT – многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включавшее женщин в постменопаузе с остеопорозом, получавших ежедневно в течение 12 мес. 10 мг алендроната, и FIT – многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 2027 женщин в постменопаузе, получавших 5 и 10 мг алендроната в течение 3 лет, а также длительное 10-летнее наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 и 10 мг алендроната либо находившихся в группе плацебо.

Алендронат показал высокую эффективность: МПК повысилась во всех областях измерения – от 5,4 % в шейке бедра до 13,7 % в позвоночнике (уровень доказательности А), частота переломов в позвоночнике снизилась на 47 %, в бедре – на 51–56 %, в предплечье на 48 %, прогрессирование деформаций позвонков уменьшалось у 64 % больных (уровень доказательности А).

Имеются бесспорные доказательства влияния длительного ежедневного приема 10 мг алендроната на снижение частоты переломов (уровень доказательности А).

В метанализе, представленном J.A. Kanis, J.E. Brazier, M. Stevenson, N.W. Calvert, M. Lloyd Jones (2002), указано достаточно значимое снижение относительного риска переломов всех локализаций

В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях показано, что прием 70 мг алендроната 1 раз в неделю эквивалентен ежедневной дозе препарата 10 мг, лучше переносится и удобен в применении (уровень доказательности В).

На биопсийном материале не выявлено признаков остеомалации.

Нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) отмечались в меньшей степени при приеме 70 мг алендроната (уровень доказательности В).

Режим дозирования

Внутрь, 1 раз в сутки, не разжевывая, за 2 ч (не менее 30 мин) до первого приема пищи, воды или др. ЛС. Запивать только обычной водой. При остеопорозе у женщин в постмено-

паузе – по 10 мг/сут, для профилактики – 5 мг/сут. При болезни Педжета – 40 мг/сут в течение 6 мес.

Таблетки дозировкой 70 мг – прием 1 раз в неделю.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, дисфагия, изжога, эзофагит, язва или эрозия пищевода, гастралгия, диспепсия, метеоризм, запоры или диарея, тошнота. Со стороны ЦНС: головная боль, раздражительность. Со стороны кожных покровов: кожная сыпь, гиперемия кожи. Прочие: миалгия, асимптоматическая гипокальциемия и гипофосфатемия, остеонекроз нижней челюсти. Передозировка. Лечение: молоко или Ca^{2+} -содержащие антациды для связывания препарата (из-за риска развития раздражения пищевода не следует вызывать рвоту).

Особые указания

Запивать только обычной водой, поскольку др. напитки (включая минеральную воду, кофе, чай, апельсиновый сок) снижают абсорбцию. Для уменьшения раздражающего влияния на пищевод необходимо принимать сразу после утреннего подъема, запивая полным стаканом воды, после приема не следует ложиться на протяжении 30 мин (опасно применять в случае неспособности пациента стоять или сидеть прямо в течение 30 мин). Прием перед сном или в горизонтальном положении увеличивает риск развития эзофагита. При наличии гипокальциемии необходимо провести ее коррекцию до начала лечения. Терапию следует сочетать с диетой, обогащенной солями Ca^{2+} .

Взаимодействие

Одновременное применение препаратов Ca^{2+} (в т. ч. антацидов), снижает абсорбцию. Интервал между приемом препарата и других ЛС должен составлять не менее 1 ч. Ранитидин повышает биодоступность в 2 раза (клиническое значение не определено). НПВП усиливают неблагоприятные действия алендроновой кислоты.

Золедронат

Золедроновая кислота в дозировке 4 мг под названием зомета зарегистрирована для лечения костных метастазов солидных опухолей при множественной миеломе, а также гиперкальциемии в онкологии. В отличие от зометы препарат акласта содержит 5 мг активного вещества (золедроновая кислота) в виде готового к употреблению раствора и применяется 1 раз в год в виде внутривенной инфузии в дозе 5 мг, в настоящее время зарегистрирован для лечения болезни Педжета. Однако опубликованные предварительные результаты исследования HORIZON, открывают перспективу использования данного препарата для терапии ОП (см. клиническую фармакологию препарата).

Фармакокинетика

Данные по фармакокинетике получены после однократной и повторных 5- и 15-минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты у 64 пациентов.

Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата. После начала инфузии акласты концентрация золедроновой кислоты в плазме быстро увеличивается, достигая пика в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10 % от пика после 4 часов и на менее чем 1 % от пика после 24 часов с последовательно пролонгированным периодом низких концентраций, не превышающих 0.1 % от максимальной.

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение из системного кровотока с периодами полувыведения 0,24 ч и 1,87 ч и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч.

Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. Золедроновая кислота не подвергается метаболизму, выводится почками в неизменном виде. В течение первых 24 часов в моче обнаруживается 39 ± 16 % введенной дозы. Остальное количество препарата связывается исключительно с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс препарата составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч и не зависит от дозы, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента.

Показано, что вариабельность плазменного клиренса золедроновой кислоты у одного и того же пациента и от пациента к пациенту составляет соответственно 36 и 34 %. Увеличение времени инфузии с 5 минут до 15 приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30 % в конце инфузии, но не влияет на биодоступность.

Связывание золедроновой кислоты с белками плазмы невысокое (приблизительно 56 %) и не зависит от ее концентрации.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Небольшое наблюдаемое увеличение биодоступности, примерно от 30 % до 40 % при нарушении функции почек от легкой до умеренной степени, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, и отсутствие кумуляции препарата при многократном введении независимо от функции почек, позволяют считать, что нет необходимости корректировать дозы золедроновой кислоты при легком ($КК = 50-80$ мл/мин) и умеренном ($КК = 30-50$ мл/мин) нарушении функции почек.

Клиническая фармакология

В многоцентровом трехлетнем рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании по изучению влияния золедроновой кислоты на снижение риска переломов у 7765 женщин в возрасте 55–89 лет с ОП из 27 стран, которые дополнительно получали кальций 1000–1500 мг и витамин D 400–1200 МЕ в день, по предварительным данным, было отмечено снижение переломов проксимального отдела бедра на 41 % (RR – 0,59; 95 % CI, 0,42–0,83), а позвоночных переломов на 77 % ($p < 0,001$).

Побочные действия

У пациентов с болезнью Педжета нежелательные реакции, связанные с применением акласты, выражены слабо и имеют транзиторный характер.

При лечении препаратом наиболее часто отмечаются следующие нежелательные реакции длительностью обычно не более 4 дней: гриппоподобный синдром (9,6 %), лихорадка (7,3 %), головная боль (6,8 %), тошнота (5,6 %), боли в костях (5,1 %), миалгии (7,3 %); артралгии (4,5 %).

Нежелательные реакции, отмечающиеся с частотой 1–10 %, представлены ниже:

инфекции и инвазии: грипп;

нарушения обмена веществ: гипокальциемия;

со стороны нервной системы: головная боль, вялость, апатичность;

со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка;

со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, диспепсия;

со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: боли в костях, артралгии, миалгия;

со стороны организма в целом и местные реакции: гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, дрожь, повышенная утомляемость, астения.

При применении золедроновой кислоты редко отмечаются появление покраснения, отечности и/или болезненности в месте введения.

Может наблюдаться раннее, транзиторное и обычно бессимптомное снижение концентраций кальция и фосфора в сыворотке крови. При применении золедроновой кислоты в дозе 5 мг у пациентов с костной болезнью Педжета не наблюдается клинически значимых нежелательных явлений со стороны почек.

Нарушения функций почек

Нарушения функций почек (повышение сывороточной концентрации креатинина до 0,5 мг/дл) на фоне применения золедроновой кислоты наблюдалось у больных с заболеваниями почек в анамнезе или с дополнительными факторами риска (например, онкологические заболевания, сопутствующая химиотерапия, лечение нефротоксическими препаратами или тяжелая дегидратация).

Передозировка

До настоящего времени о случаях передозировки акластой не сообщалось. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показан прием препаратов кальция внутрь и/или проведение инфузии кальция глюконата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальных исследований по изучению взаимодействия золедроновой кислоты с другими лекарственными препаратами не проводилось. Золедроновая кислота не подвергается системному метаболизму и не влияет на изоферменты цитохрома Р-450 человека.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении акласты с препаратами, которые способны оказывать значимое влияние на функцию почек (например, с аминокликозидами или диуретиками, вызывающими дегидратацию). Не допускать контакта акласты, раствора для инфузий, с какими-либо растворами, содержащими кальций.

Особые указания

Всем пациентам рекомендуется принимать суточную норму кальция и витамина D в течение первых 10 дней после введения акласты. Врачу также следует проинформировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска.

При наличии гипокальциемии перед началом терапии акластой необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена.

Ибандронат

Клиническая фармакология

При ежедневном применении препарата бонвива в течение 3 лет МПК поясничных позвонков увеличивается на 6,5 % по сравнению с исходным уровнем. Биохимические маркеры костной резорбции (концентрация С-концевого пептида проколлагена I типа в моче (СТХ) и остеокальцина в сыворотке крови) снижаются до их уровня в репродуктивном возрасте; максимальное снижение наблюдается через 3–6 месяцев лечения. Клинически значимое снижение биохимических маркеров костной резорбции (концентрации СТХ в моче) наблюдается через месяц после начала лечения.

Ежедневный прием 2,5 мг препарата бонвива для профилактики постменопаузального остеопороза (исследование MF4499) увеличивает среднюю МПК поясничных позвонков на 1,9 % по сравнению с исходным уровнем.

При применении препарата бонвива эффект от лечения, определяемый как увеличение МПК по сравнению с исходной, наблюдается у 70 % больных.

Для подтверждения эффективности и безопасности длительного применения ибандроната в различных режимах и дозировках с целью снижения риска переломов было проведено длительное крупномасштабное, многоцентровое исследование BONE.

Исследование проводилось в 73 странах, всего было включено 2946 женщин в постменопаузе с ОП. Ибандронат давали как ежедневно по 2,5 мг (1-я группа), так и прерывистым курсом по 20 мг через день первые 24 дня каждые 3 месяцев лечения, период без препарата составлял 9 недель (2-я группа).

Через 3 года лечения снижение относительного риска переломов позвонков составило 62 % ($p=0,0001$) при ежедневном приеме 2,5 мг ибандроната и 50 % ($p=0,0006$) – при прерывистом режиме приема препарата.

В исследовании не было выявлено значимого снижения риска внепозвоночных переломов, однако при проведении анализа на субпопуляции с показателями Т-критерия менее -3 SD в области шейки бедра оба режима лечения снижали относительный риск внепозвоночных переломов на 69 % ($p=0,013$) и 37 % ($p=0,22$) соответственно.

В исследовании продемонстрировано быстрое (уже через 3 месяца после начала лечения) и значимое снижение уровня маркеров костного обмена на фоне приема обеих доз ибандроната по сравнению с плацебо, которое сохранялось в течение всего периода наблюдения.

Частота всех побочных эффектов была сходна во всех трех группах наблюдения.

Кроме того, побочные эффекты, связанные с поражением верхних отделов ЖКТ, также были сопоставимы по частоте в группе плацебо и группах лечения, что подтверждено данными, полученными в ходе многоцентрового исследования в целом.

Для оптимизации приверженности пациенток лечению были проведены исследования с целью определения более удобного режима приема бонвивы. Подтверждение эффективности приема препарата один раз в месяц продемонстрировано в исследовании MOBILE.

Многоцентровое, рандомизированное, двойное, слепое в параллельных группах исследование III фазы проводилось с целью сравнения эффективности и безопасности перорального приема разных доз бонвивы один раз в месяц и ежедневного приема 2,5 мг препарата и доказало достоверно более высокую эффективность приема бонвивы в дозе 150 мг/сут один раз в месяц по сравнению с ежедневным приемом препарата. Достоверное повышение показателей МПК в позвоночнике, отмечавшееся через год после приема один раз в месяц

всех доз бонвивы, подтверждено и через 2 года исследования: на 5,3, 5,6 и 6,6 % при приеме 50/50, 100 и 150 мг/сут препарата соответственно и на 5,0 % при ежедневном приеме 2,5 мг.

Кроме того, отмечалось достоверное увеличение показателей МПК в проксимальном отделе бедренной кости во всех группах лечения через год терапии, которое сохранялось в течение 2-го года лечения. При приеме препарата во всех дозах один раз в месяц были получены результаты не хуже, чем при ежедневном приеме; однако статистический анализ продемонстрировал преимущество дозы в 150 мг/сут, принимаемой один раз в месяц.

Фармакокинетика

Не выявлено прямой зависимости эффективности ибандроновой кислоты от концентрации вещества в плазме крови. Схожая эффективность ибандроновой кислоты подтверждена при ежедневном и интермиттирующем режиме применения при условии ее одинаковой общей дозы, введенной за период лечения.

После перорального приема ибандроновая кислота быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, концентрация в плазме крови дозозависимо увеличивается при увеличении дозы до 50 мг. Время достижения максимальной концентрации $T_{C_{max}}$ 0,5–2 ч (около 1 часа) после приема натощак, абсолютная биодоступность 0,6 %. Всасывание нарушается при приеме препарата с пищей или напитками (кроме чистой воды). Одновременный прием пищи снижает биодоступность ибандроновой кислоты на 90 %. При приеме ибандроновой кислоты за 60 минут до еды значимого снижения биодоступности не наблюдается. Прием пищи или жидкости менее чем через 60 минут после ибандроновой кислоты снижает биодоступность и вызываемое ею увеличение МПК.

После первоначального попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается в костной ткани или выводится с мочой. 40–50 % от количества препарата, циркулирующего в крови, хорошо проникает в костную ткань и накапливается в ней. Кажущийся конечный объем распределения составляет 90 л. Связь с белками плазмы крови 85 %.

40–50 % поступившей в кровоток перорально принятой дозы связываются в костях, а остальная часть выводится в неизменном виде почками. Не всосавшийся препарат выводится в неизменном виде с калом.

$T_{1/2}$ терминальной фазы 10–60 часов. Концентрация препарата в крови после перорального введения снижается быстро и достигает 10 % от максимальной через 8 часов.

Общий клиренс ибандроновой кислоты составляет 84–160 мл/мин. Почечный клиренс (60 мл/мин у здоровых женщин в менопаузе) составляет 50–60 % общего клиренса и зависит от клиренса креатинина. Разница между общим и почечным клиренсом отражает захват вещества в костной ткани.

Способ применения и дозы

Внутри 2,5 мг (1 таблетка) однократно в сутки за 60 минут до первого в данный день приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарств и пищевых добавок.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 минут после приема препарата бонвива. Нельзя использовать минеральные воды, которые содержат много кальция. Таблетки нельзя жевать или сосать из-за возможного образования язв пищевода.

Дозирование у особых групп пациентов

Нарушение функции печени

Коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции почек

При слабом и умеренно выраженном нарушении функций почек (клиренс креатинина >30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. При клиренсе креатинина <30 мл/мин решение о применении препарата бонвива должно основываться на индивидуальной оценке соотношения риск-польза для конкретного пациента.

Пожилкой возраст

Коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Желудочно-кишечный тракт: диспепсия, диарея, эзофагит, язва или стриктура пищевода, гастрит, дуоденит. Костно-мышечная система: миалгия, артралгия. Кожа и ее придатки: сыпь, крапивница. Нервная система: головная боль, головокружение. Организм в целом: гриппоподобный синдром, слабость, боли в спине, реакции гиперчувствительности

Лабораторные показатели: снижение активности щелочной фосфатазы.

Передозировка

Симптомы: диспепсия, изжога, эзофагит, гастрит, язва, гипокальциемия, гипофосфатемия.

Лечение. Специальная информация отсутствует. Для связывания препарата бонвива применяют молоко или антациды. Из-за риска раздражения пищевода не следует вызывать рвоту и необходимо оставаться в выпрямленном положении стоя.

Взаимодействие с пищей

Продукты, содержащие кальций и другие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), в том числе молоко и твердая пища, могут нарушать всасывание препарата, их следует употреблять не ранее чем через 60 минут после перорального приема препарата бонвива.

Лекарственные взаимодействия

Пищевые добавки с кальцием, антациды и лекарства, содержащие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), могут нарушать всасывание ибандроновой кислоты, поэтому их следует принимать не раньше чем через 60 мин после приема препарата бонвива.

Бисфосфонаты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут вызывать раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта. Следует проявлять особую осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом бонвива. Внутривенное введение ранитидина увеличивает биодоступность ибандроновой кислоты на 20 %, но не

требует коррекции дозы препарата при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке.

Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P-450. В терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови, и поэтому маловероятно, что она будет вытеснять из участков связывания с белками другие лекарства. Ибандроновая кислота выводится только через почки и не подвергается какой-либо биотрансформации. По-видимому, путь выведения ибандроновой кислоты не включает какие-либо транспортные системы, участвующие в выведении других препаратов.

Особые указания

До начала применения препарата бонвива следует скорректировать гипокальцемию и другие нарушения метаболизма костной ткани и электролитного баланса. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. Если пациент получает с пищей недостаточно кальция и витамина D, то следует дополнительно принимать их в виде пищевых добавок.

Применение бисфосфонатов часто сопровождается нарушением глотания, эзофагитом и образованием язв пищевода и желудка, поэтому необходимо уделять особое внимание выполнению рекомендаций по приему препарата (положение сидя или стоя в течение 60 минут после приема).

При появлении признаков и симптомов возможного поражения пищевода (появление или усиление нарушения глотания, боль при глотании, боль за грудиной, изжога) следует прекратить прием препарата бонвива.

Спектр редких и неожиданных неблагоприятных реакций бисфосфонатов

Авторы раздела: *Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Муравьев Ю.В.*

Учреждение Российской академии медицинских наук

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

Целью назначения любого лекарственного средства (ЛС) является развитие определенных реакций организма. К сожалению, реакции эти могут быть не только терапевтическими (ожидаемыми), способствующими достижению лечебного эффекта, но и «побочными» – как желательными, так и не желательными, при этом неблагоприятными.

Согласно определению ВОЗ *неблагоприятная реакция* (НР) – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения или диагностики. Синонимами НР являются лекарственно-ассоциированные, лекарственно-обусловленные или ятрогенные заболевания (1).

НР могут быть причиной отмены препарата, препятствовать проведению длительных курсов терапии, вызывать токсические реакции и различные расстройства функций организма, требовать назначения дополнительного лечения, госпитализации, оперативного вмешательства, ухудшать качество жизни пациентов. Проблема уменьшения (исключения) числа и тяжести НР при выборе любого ЛС занимает второе по значимости место, после решения вопроса о его высокой терапевтической эффективности.

Частоту НР оценивают по шкале, предложенной в классификации FDA. *Частыми* считаются реакции, наблюдаемые более одного случая у 100 человек; *нечастыми* – при регистрации менее одного случая у 100 человек; *редкими* – если выявляется менее одного случая у 1000 больных, принимающих ЛС (1).

По типу развития различают *прямые и опосредованные* (косвенные) НР. Так, при назначении цитостатиков отмечается прямое повреждающее действие иммунокомпетентных клеток, а присоединение инфекции рассматривается как опосредованная реакция.

Классификация и характеристика неблагоприятных реакций

По выраженности клинических проявлений НР могут быть *легкими, средней тяжести, тяжелыми и смертельными*. Как правило, *легкие* НР не требуют отмены препарата, исчезают при снижении дозы. Необходимость прекратить прием препарата и назначить симптоматическую (специальную) терапию возникает при НР *средней тяжести*. Если прием ЛС приводит к инвалидизации, потере трудоспособности, вызывает уродства, злокачественные перерождения, представляет угрозу для жизни, то НР классифицируют как *тяжелые и смертельные*. Иногда выделяют *серьезные* НР. К ним относят: возникновение угрожающего жизни состояния, летальный исход, инвалидизацию больного, потерю трудоспособности, госпитализацию, врожденные аномалии и уродства развития плода, новообразования. НР могут *зависеть от дозы* (дозозависимые) и *времени развития* (реакции немедленного типа, отдаленные и отсроченные) после применения ЛС (1).

Клинические проявления НР многообразны, начиная от гиперемии или зуда кожи, лихорадки, тошноты и заканчивая редкими синдромами, такими как синдром Рея, Стивена – Джонсона, Лайелла и другими – аллергическими, анафилактическими, цитотоксическими и цитолитическими реакциями.

Особый интерес представляет возникновение *неожиданных реакций*. Неожиданной называют реакцию, сведения о природе и тяжести которой отсутствуют в инструкции по применению препарата. Ее не ожидают, исходя из существующих знаний о свойствах ЛС, т. е. это неизвестная реакция.

Поскольку НР на ЛС гетерогенны, предложено несколько классификаций. Различают: *фармакодинамические НР* (НПВП-индуцированные гастропатии); *токсические НР* (нарушение слуха и поражение почек при применении аминогликозидов, НПВП); *иммунные и аллергические НР* (анафилактический шок при введении ЛС); *фармакогенетические НР* связаны с дефектами ферментов (гемолитическая анемия при применении сульфаниламидов вследствие врожденной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); *синдром отмены и синдром абстиненции* (непрямые антикоагулянты, глюкокортикоиды (ГК), барбитураты, опиаты и др.). НР могут быть *мутагенными* (влияние на геномный аппарат гамет оказывают антибластомные ЛС), *онкогенными* (антибластомные ЛС, эстрогены), *эмбриотоксическими, тератогенными и фетотоксическими* (возникают у эмбриона или плода при применении ЛС беременной женщиной). *Лекарственная устойчивость и толерантность* (приобретенная устойчивость, или резистентность, микроорганизмов к антибактериальным средствам, нитратная толерантность при систематическом использовании нитратов).

Наибольшее распространение нашла классификация, используемая в программах ВОЗ (1). В соответствии с этой классификацией НР делят на 4 типа – А, В, С, D (таблица 1).

Источниками и методами выявления НР типа А являются экспериментальные и клинические исследования (II–IV фаза), мониторинг с помощью учета выписанных рецептов, спонтанные сообщения (добровольное информирование медицинскими работниками органов и центров по контролю безопасности лекарств) о выявляемых НР. Эти реакции у большинства ЛС хорошо известны и подробно описаны в справочниках и руководствах.

Методом выявления реакций типа В являются спонтанные сообщения и мониторинг с учетом числа выписываемых рецептов. Особого внимания заслуживают регистрация диагнозов, учет заболеваемости и потребления лекарств, информация о больных с НР, полученная из разных источников.

Наиболее надежным методом выявления НР-реакций типа С являются когортные или популяционные исследования «случай-контроль», длительные проспективные наблюдения

за больными, получающими ЛС. Учитываются заболеваемость и потребность в ЛС, уделяется большое внимание информации о больных, полученной из разных источников.

Установить взаимосвязь между отсроченными НР, развитием опухоли, мутагенными, тератогенными эффектами, дефектами репродуктивной системы и применением ЛС-реакции типа D бывает сложно вследствие длительного периода времени, отделяющего эти события.

В 1976 г. (3) была описана склонность НР маскировать первоначальные заболевания и 5 причин, почему НР остаются нераспознанными:

1. НР могут быть настолько *необычными и неожиданными*, что трудно заподозрить их связь с ЛС.

2. Вызываемые ЛС расстройства могут имитировать естественные болезни.

3. НР появляются с длительной отсрочкой.

4. ЛС может вызывать рецидив естественного заболевания или расстройства у чувствительных лиц.

5. Клиническая картина заболевания может быть настолько сложной, что вызываемые ЛС реакции проходят незамеченными.

Затруднять выявление НР может и сопутствующая терапия. Для зачисления НР в категорию «сигнальной» нужно не менее 3–9 сообщений о подобной НР. В процессе выявления конкретной НР можно выделить три этапа:

Латентный период – *накопление подозрений*.

Усиление сигнала о подозреваемой НР – *«количество переходит в качество»*.

Этап оценки – *подтверждение и объяснение данных*. Специалисты по контролю и мониторингу безопасности ЛС делают обобщающие выводы, публикуют *раннее предупреждение о возможной связи* подозреваемого препарата (ПП) и изучаемой НР. Выдвигают гипотезы, предположения, которые проверяют в фармакоэпидемиологических исследованиях, готовят предложения о принятии соответствующих мер (ограничение или запрещение применения ПП, дополнения в инструкции). Сведения публикуют с целью информирования и повышения уровня образования врачей, защиты больного.

ВОЗ разработала количественные и качественные критерии для оценки сигналов о НР:

1. *Сила связи* НР и ПП – оценка числа сообщений и ее значимость.

2. *Постоянность данных* и наличие характерных признаков НР, проведение анализа противоречивых данных.

3. *Взаимосвязь экспозиции «лекарство – ответ»* предполагает анализ места, времени возникновения, зависимости НР от дозы ПП, обратимость НР.

4. *Подтверждение гипотезы* и изучение результатов фармакологических исследований, возможных механизмов взаимодействия.

5. *Экспериментальные данные* служат для анализа результатов повторного введения ПП, обнаружения к нему антител, необычных метаболитов и/или высоких концентраций ПП в крови, тканях. Используются высокоспецифичные диагностические, лабораторно-инструментальные методы диагностики.

6. *Проводятся аналогии*, изучается предшествующий опыт применения подобных ЛС, анализируются, сопоставляются известные реакции, вызванные ПП.

7. *Характер и качество данных* подлежат тщательной оценке точности и степени достоверности сведений, представленных в документации.

Определение степени достоверности связи между НР и ПП или причинно-следственной связи – важный этап в анализе и систематизации поступающих сообщений. Не существует общих стандартных подходов. В Центре по мониторингу лекарств ВОЗ выделяют 6 степеней достоверности, в странах Европейского Содружества используется только три.

Одним из важных условий для получения достоверных данных о *частоте* развития НР (*особенно редких*) является *достаточность количества больных*, принимающих ЛС. При определении числа необходимых больных для выявления НР, возникающих с определенной частотой, нужно знать *базовую (спонтанно возникающую) частоту* появления подобных НР в популяции. Например, если требуется выявить НР, возникающую с частотой 1 на 2000 потребителей на фоне низкой базовой частоты, равной 1 на 100 000, необходимо, чтобы популяция для исследования состояла из не менее чем 15 000 потребителей лекарств. Для выявления НР с частотой 1 на 10 000 – она должна быть не менее 100 000 потребителей. Чем выше базовая частота, тем значительно увеличивается число больных, необходимых для проведения исследования, требуется больше времени (2).

Очевидно, что ни одно клиническое исследование ЛС не может обеспечить достаточную базовую частоту для выявления *всех* НР. *Поэтому выявление редких реакций бывает отсроченным.*

Так, на примере бисфосфонатов (БФ), которые используются более 30 лет для профилактики и лечения всех форм остеопороза, признаны препаратами первой линии лечения ОП, представляется возможным проследить историю изучения редких и неожиданных НР. БФ также применяют в терапии гиперкальциемии, болезни Педжета, остеолитических состояний при злокачественных опухолях и метастазировании в кости.

Бисфосфонаты

Как известно, современные азотсодержащие БФ относятся к дифосфоновым кислотам, являются синтетическими аналогами пирофосфата. Отличие химической структуры БФ от пирофосфатов заключается в том, что у БФ центральный атом кислорода заменен на атом углерода (Р-С-Р– вместо Р-О-Р– связи). В структуре БФ имеются две боковые цепи: одна содержит ОН-группу, увеличивающую физико-химическое связывание с гидрокси-апатитом кости, а вторая определяет биологическое действие БФ (4, 5).

Механизм действия всех БФ заключается в блокировании фермента фarnезилпиروفосфатсинтазы, в снижении способности остеокласта (ОК) разрушать костную ткань вследствие накопления непренилированных мелких белков внутри клетки и нарушения цитоскелета ОК (6). Степень связи различных БФ с гидроксиапатитом, с фarnезилпиروفосфатсинтазой отличаются, что, по мнению некоторых исследователей, создает предпосылки для отличий в эффективности препаратов и их безопасности (6, 7, 8).

Селективное действие на костную ткань связано с высоким сродством БФ к кристаллам гидроксиапатита. БФ «присутствуют» в местах образования новой кости до тех пор, пока не произойдет замена старой кости (9, 10). Основным фармакологическим эффектом БФ является угнетение костной резорбции, снижение секреции лизосомальных ферментов ОК, снижение активации ремоделирования за счет снижения активности и даже гибели ОК (11, 12). БФ уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции (12, 13). Наряду с угнетением резорбции они обладают тормозящим влиянием на процессы минерализации скелета и мягких тканей (4, 12). Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что под влиянием БФ остеобласты снижают секрецию остеокластстимулирующего фактора (9, 12). Другие авторы описывают ряд анаболических эффектов БФ, способность блокировать апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулировать образование новой кости (12). Длительное применение БФ сопровождается положительными изменениями микроархитектоники кости, увеличением толщины трабекул, увеличивает механическую прочность кости. Так, гистоморфометрические исследования костных биоптатов показали, что микроархитектоника кости у женщин, получавших лечение БФ в течение нескольких лет, соответствует микроархитектонике пременопаузальных женщин (15–18).

Всасывание БФ происходит частично в желудке, в основном – в тонком кишечнике (4, 19). При пероральном приеме всасывается не более 1–10 % препарата, при этом до 50 % всосавшегося вещества депонируется в костях. В костной ткани БФ сохраняются в течение длительного времени, практически всю оставшуюся жизнь (4, 9, 20). Всасывание БФ снижается при одновременном приеме пищи, антацидов, солей кальция и железа. БФ не метаболизируются, выводятся почками в неизмененном виде. Длительная терапия БФ эффективна при дополнительном приеме солей кальция до 1 г/сутки и витамина D 400 МЕ в сутки (10, 19, 21). Интервал между приемом БФ и других ЛС должен составлять как минимум 1 час.

Поскольку эффективность любой терапии зависит от *комплаентности* (насколько правильно принимается ЛС) и *приверженности* (как долго принимается ЛС) пациента лечению, следующим шагом в успешном лечении ОП было создание форм БФ (пероральных и парентеральных), позволяющих сократить кратность приема до 1 раза в неделю, в месяц, в 3 месяца, в год. Такой режим терапии БФ способствовал увеличению числа больных, продолжавших (не прекративших) лечение в течение года и более по сравнению с ежедневным приемом (22–28).

Для получения доказательств эффективности и безопасности БФ при лечении ОП был проведен целый ряд международных, крупномасштабных, длительных, многоцентровых,

рандомизированных, двойных-слепых плацебоконтролируемых или маскированных исследований, отвечающих самым высоким требованиям доказательной медицины и позволившим рекомендовать БФ для широкого использования в клинической практике. При планировании исследований было рассчитано необходимое количество пациентов, обозначены конечные точки и критерии отбора с учетом факторов риска переломов, исходя из цели исследования (предупреждение снижения минеральной плотности кости (МПК) или риска переломов). Как правило, (по этическим соображениям) в плацебоконтролируемые исследования не включают пациентов с очень высоким риском переломов, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и приемом большого количества ЛС, поэтому пациенты, включенные в исследования, значительно отличаются от конкретных больных, которым нужна помощь.

Среди азотсодержащих БФ наибольший опыт применения получен при использовании алендроната (фосамакса 10 мг/сутки или 70 мг/неделю, фосаванса – комбинация алендроната 70 мг с холекальциферолом 2800 МЕ в форме таблетки для приема один раз в неделю). В РКИ было включено более 19 000 пациентов. В реальной клинической практике препарат используется более 15 лет. Только в США за этот период выписано более 150 миллионов рецептов. До настоящего времени алендронат оставался единственным препаратом из средств патогенетической терапии для профилактики и лечения всех форм ОП (постменопаузального, сенильного, глюкокортикоидного, а также ОП у мужчин).

Очевидно, что подавляющее большинство РКИ не могут представить данные о развитии НР, особенно редких, неожиданных, отсроченных, так как количество больных и продолжительность исследования недостаточны для их выявления. Особый интерес представляют отчеты популяционных и когортных исследований БФ, анализ национальных баз данных и регистров, объединяющих десятки тысяч потребителей БФ, спонтанные (добровольные) сообщения о НР, позволяющие выявлять редкие НР.

Редкие НР верхних отделов ЖКТ, рак пищевода и желудка

При анализе безопасности перорального приема алендроната, ризедроната и ибандроната обращено внимание на поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникновение серьезных НР с частотой менее 1 % случаев, таких как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, язвы пищевода, пептические язвы, эзофагит с/без поражения слизистой (29–32). Эти НР обладают выраженными клиническими проявлениями (загрудинная боль, дисфагия, стойкая изжога), осложняются кровотечением и перфорацией, плохо поддаются терапии, могут приводить к формированию рубцовой стриктуры, летальным исходам.

Причина негативного влияния БФ на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ не ясна. Обсуждается гипотеза «о контактном повреждении» эпителиальных клеток пищевода органическим пирофосфатным комплексом, обладающим кислотными свойствами. Подтверждает эту гипотезу низкий риск эрозивно-язвенных изменений ЖКТ при парентеральном введении БФ, при использовании алендроната 1 раз в неделю по сравнению с ежедневным приемом с тщательным соблюдением рекомендаций по приему БФ.

Более низкая частота НР со стороны ЖКТ также отмечена при приеме оригинального алендроната по сравнению с его дженериками, что, по-видимому, объясняется различием в составе оболочки и компонентов таблетки, от которых зависят скорость всасывания, время и степень контакта с поверхностью пищеварительного канала. В ретроспективном исследовании при сравнении частоты НР верхних отделов ЖКТ у 6962 больных, принимавших алендронат 10 мг ежедневно (оригинальное лекарство и 2 дженерика) или оригинальный алендронат 70 мг в неделю, оказалось, что потребность в назначении гастропротективных препаратов и проведении диагностической ЭГДС была достоверно меньше у получавших оригинальный БФ. Алендронат в дозе 70 мг/нед показал наилучший профиль безопасности (33).

Опубликовано несколько обзоров, в том числе в отечественной печати, посвященных гастроинтестинальному профилю безопасности БФ, в т. ч. патологии пищевода (34–39). Они не позволяют выделить конкретный пероральный БФ и возложить на него весь груз ответственности. Так, в крупном 3-летнем плацебоконтролируемом РКИ ($n=6459$) при изучении эффективности и безопасности алендроната в дозе 5–10 мг/сутки количество язвенных поражений слизистых, кровотечения и перфорации в группе получавших препарат оказалось даже чуть меньше, чем в группе получавших плацебо – 1,6 и 1,9 % соответственно. Эзофагит был диагностирован у 0,7 % и у 0,4 % соответственно, различия незначимы (40). Один из первых обзоров по безопасности алендроната, по данным национальной аптечной сети Великобритании, был опубликован в 1996 г. На тот момент препарат принимали 475 тыс. пациентов. НР, связанные с патологией пищевода, отмечены у 199 (0,04 %) человек, при этом у 22 диагностированы язвы пищевода, а у 4 – кровотечение и стриктуры (41).

Большую озабоченность вызвало сообщение и обсуждение 23 случаев рака пищевода (все сообщения из США) после применения алендроната (42) и 31 случая из Европы и Японии. Подозреваемыми препаратами у 6 пациентов были ризедронат, этидронат, ибандронат или комбинация этих препаратов, у 21 пациента – алендронат, в 4 случаях БФ расценены как сопутствующие препараты. Однако отсутствие данных ожидаемой частоты рака пищевода в популяции, отсутствие контрольной группы, полной информации о наличии факторов риска, о хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, длительности приема и дозе препаратов по всем пациентам снижает ценность этих данных (43, 44).

Анализ национального регистра Дании за 1995–2005 гг. (45) позволил выявить 37 случаев рака пищевода и 48 случаев рака желудка на 128 300 пациентолет. Сравнили 13 678 пациентов с переломами, которым выписано более одного рецепта на пероральный БФ (алендронат 62 %, этидронат 36 %, ибандронат, ризедронат или клодронат 2 %) с 27 356 сопоставимыми пациентами, которым никогда не назначали БФ. Учитывали сопутствующие заболевания и лекарственную терапию. Медиана продолжительности приема БФ составила 1,5 года (в среднем 2,1 года), средний возраст пациентов – 74,3±8,8 года. Было доказано отсутствие повышенного риска возникновения рака желудка или пищевода (комбинированный исход) среди лиц, принимавших пероральные БФ (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,49–1,26) и рака пищевода (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,14–0,85; $p=0,02$). Риск рака желудка был одинаковым среди пациентов, принимавших пероральные БФ и в группе контроля (ОР 1,23; 95 % ДИ 0,68 – 2,22; $p=0,49$).

Отмечая недостатки своего исследования (широкие доверительные интервалы из-за низкой частоты возникновения рака, возможное смещение оценок из-за преобладания в когорте, принимающей БФ, пациентов без симптомов со стороны ЖКТ, высокую вероятность завышенной оценки отношения рисков, так как эндоскопия чаще проводится пациентам, принимающим БФ), авторы делают вывод о том, что «данных, подтверждающих предположение о повышении риска рака пищевода на ранних этапах терапии пероральными бисфосфонатами» не выявлено.

В другом сравнительном исследовании представлен анализ частоты возникновения рака пищевода у пациентов, принимавших пероральные БФ, в сопоставлении с другими препаратами для лечения ОП (ралоксифен или кальцитонин) и результатов эпидемиологического исследования SEER (Surveillance, Epidemiology End Results), проведенного среди мужчин и женщин 65 лет и старше. Доказательств увеличения частоты рака пищевода среди пациентов, принимавших пероральные БФ, по сравнению с получавшими другие препараты не получено (46). В таблице 2 представлен анализ заболеваемости раком пищевода.

Фармакокинетические исследования, результаты клинических исследований пероральных БФ позволили выработать рекомендации по приему, показания и противопоказания. Пероральные БФ необходимо *принимать утром натощак за 30–60 мин до первого приема пищи*, запивая стаканом воды, и все это время *находиться в вертикальном положении для предупреждения гастроэзофагального рефлюкса, который может привести к эзофагиту*. Пациенты не должны рассасывать или разжевывать таблетки из-за возможного изъязвления слизистой оболочки полости рта и глотки. Пероральные БФ противопоказаны пациентам с заболеваниями пищевода, которые замедляют его опорожнение (например, стриктура или ахалазия), и пациентам, которые не могут находиться в вертикальном положении в течение 30 минут. В противопоказаниях оговорены случаи гипокальциемии и гиперчувствительности к любому из компонентов БФ.

Неожиданные НР при приеме БФ – фибрилляция предсердий

Другим *неожиданным и серьезным* проявлением НР, которое широко обсуждается и изучается, является нарушение ритма сердца (фибрилляция предсердий). Потенциальный механизм этого осложнения также остается неясным. О фибрилляции предсердий стало известно после получения результатов исследования золедроновой кислоты, в котором приняли участие 7765 человек. В группе лечения было обнаружено 50, а в группе контроля – 20 случаев ($p < 0,001$) фибрилляции предсердий. Клинические проявления нарушения ритма у 47 из 50 женщин были отмечены более чем через 30 дней после проведения инфузии БФ (47).

FDA был сделан обзор исследований, в которых 19 687 человек получали БФ, а 18 358 сопоставимых больных – плацебо. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 3 лет. Четкой взаимосвязи между лечением БФ и частотой серьезной или нефатальной фибрилляцией предсердий не установлено. Увеличение дозы или продолжительности лечения БФ не связано с повышением риска фибрилляции предсердий (48, 49, 50). Анализ регистров, наблюдательные исследования, метаанализ, проведенный Мак и соавторами, не представил доказательств и не подтвердил увеличения риска фибрилляции предсердий у пациентов, получавших лечение БФ (51–54).

При проведении дополнительного (вторичного) анализа результатов РКИ алендроната и ибандроната данных за значимое увеличение риска фибрилляции предсердий не выявлено (19, 55, 56). Не отмечено значимого увеличения частоты аритмий в РКИ в группе лечения золедронатом пожилых пациентов после перелома проксимального отдела бедра (57).

FDA было сделано заявление, что, исходя из имеющихся в настоящее время данных, врачи не должны отказываться от назначения БФ, а пациенты не должны прекращать лечение БФ. Однако из инструкции по применению этот побочный эффект исключен не был.

Остеонекроз челюсти

Примером *неожиданной редкой, тяжелой* НР-изучаемой в связи с приемом БФ является патология челюсти, объединенная под названием «остеонекроз челюсти». Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов считает, что остеонекроз челюсти, ассоциированный с приемом БФ, может быть диагностирован у пациентов с оголенной некротизированной костью в челюстно-лицевой области, незаживающей в течение более чем 8 недель, которые принимают или только что закончили лечение БФ, не получали лучевой терапии на область челюсти в анамнезе (58).

Случаи остеонекроза челюсти у пациентов с ОП и приемом БФ чрезвычайно редки, например, по данным Австралии, 0,01–0,04 % среди пациентов, получающих алендронат (59), в Германии 0,00038 % (3 случая на 780 000 пациентов) (60).

Проанализировав 355 случаев остеонекроза челюсти, развившегося на фоне приема БФ, было установлено, что 94 % всех случаев составили больные с онкологической патологией (миеломная болезнь, рак молочной железы с метастазами в костную ткань), и только 4 % – с ОП (61). 35 % больных принимали золедронат, 31 % – памидронат, 28 % – памидронат и золедронат, 4,2 % – алендронат, 0,6 % – алендронат и золедронат, 0,3 % (1 человек) – ризендронат, 0,3 % – ибандронат, 0,3 % – ибандронат и золедронат, 0,3 % – памидронат, золедронат, алендронат (61). Среди 15 случаев, описанных у больных с ОП, 13 человек получали алендронат, 1 больной принимал ризендронат и 1 – алендронат и золедронат.

Проанализированные случаи остеонекроза челюсти, развившегося на фоне приема БФ, позволили выделить некоторые факторы риска.

Наиболее существенными являются: тип БФ (преимущественно золедронат и памидроната у онкологических больных), стоматологические хирургические манипуляции, зубные импланты, прием ГК, цитостатиков, циклофосфамидов, талидомида, эритропоэтина, лучевая терапия, злоупотребление алкоголем, курение, а также сахарный диабет и ожирение (62). Попытка сопоставить прием БФ и случаи патологии челюсти, потребовавшие хирургического вмешательства, среди которых были наиболее тяжелые формы остеонекроза – зависимости или ассоциации этих двух факторов не выявили (63).

Таким образом, остеонекроз челюсти по своей природе гетерогенен, недостаточно хорошо изучен. Причинно-следственная связь между его возникновением и приемом БФ у пациентов с ОП не вполне доказана. Очевидно, что решение и понимание проблемы возможно при более глубоком изучении случаев остеонекроза, в том числе среди никогда не принимавших БФ.

Подвертельные переломы

НР могут иметь проявления, сходные с проявлениями заболевания, для лечения которого используется ЛС, особенно если эти расстройства превалируют в клинической картине.

Опубликованы данные нескольких исследований, авторы которых описали низкоэнергетические подвертельные (атипичные) переломы у больных ОП, длительно (в среднем 4 года) принимавших БФ (64).

Характерной рентгенологической картиной таких переломов является утолщение кортикального слоя в латеральной части подвертельной области, поперечная локализация перелома и медиальные кортикальные выступы.

Высказано предположение о том, что переломы связаны с эффектом бисфосфонатов нарушать ремоделирование костной ткани и, как следствие, препятствовать восстановлению микроповреждений, ослаблять определенные участки кости. Однако обсуждаемые исследования были ретроспективными, не рандомизированными, с включением в анализ небольшого числа пациентов, получавших бисфосфонаты. Не учитывались другие факторы, которые могли повышать риск переломов, такие как прием системных ГК, ревматические заболевания, сахарный диабет 2-го типа и др.

Представляется справедливым заключение о том, что, прежде чем решать вопрос о возможном патогенезе атипичных переломов, необходимо определить истинные масштабы проблемы и реальную распространенность подвертельных переломов в популяции и у пациентов, принимающих препараты для лечения ОП (65).

Данные должны быть подтверждены результатами определения маркеров метаболизма костной ткани в крови и моче, результатами биопсии подвздошной кости (если это возможно) и описанием сопутствующей патологии.

Таким образом, для того чтобы делать выводы о взаимосвязи между длительным приемом БФ и переломами, в настоящее время данных недостаточно, а для подтверждения этой взаимосвязи необходимо проведение широкомасштабных проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований.

Системные реакции на БФ, реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, эритему, повышение температуры, ангионевротический отек, встречаются очень редко (66). Встречаются крайне редко и тоже мало изучены такие НР, как увеит, перисклерит, склерит. Исход указанных глазных реакций благоприятный, но при возобновлении приема БФ, НР рецидивирует. Требуется отмена БФ, лечение у офтальмолога (67).

Таким образом, обсуждая спектр НР при лечении БФ, очевидно, что РКИ не могут выявить всех реакций, а тем более редких, отсроченных, дозозависимых, неожиданных. Очень сложно установить связь многих НР с применением БФ. НР, возникающие в реальной клинической практике, представляют огромный интерес и подлежат специальной проверке.

Чрезвычайно велика и значима роль спонтанных сообщений, добровольное участие врачей и пациентов в информировании служб по мониторингу безопасности ЛС о НР, взвешенная и объективная оценка. Однако опасения могут быть завышенными. Так, например, зная о связи между приемом БФ и патологией верхних отделов ЖКТ, несомненно, все события и симптомы неблагополучия со стороны органов желудочно-кишечного тракта, скорее всего, будут истолкованы как НР.

Следует помнить, что НР, возникающая на фоне приема БФ, еще не означает «из-за» или «вследствие».

Необходимо, как уже говорилось выше, *накопление, подтверждение и объяснение данных*.

Раннее предупреждение о возможной связи подозреваемого препарата и изучаемой НР необходимо для информирования и повышения уровня образования врачей, защиты больного, принятия соответствующих мер.

На сегодняшний день прямая связь между редкими НР и приемом БФ остается спорной, не доказанной (см. табл. 12). Представляется необоснованным заявление (предложение) о сокращении назначений БФ. БФ – высокоэффективные препараты для лечения ОП.

Доказательства эффективности получены и подтверждены многочисленными исследованиями, многолетней реальной практикой.

Таблица 12

Характеристика типов неблагоприятных реакций

Тип НР	Причина возникновения и характеристика	Частота возникновения	Летальность
А	Связь со временем приема ЛС обычно прослеживается. В основном обусловлены фармакологическими свойствами препарата. Специфичны, предсказуемы	Часто (>1 на 100) 75–80 % от всех НР Дозозависимость	Невысокая
В	Связь со временем приема ЛС обычно прослеживается. Обычно имеются предрасполагающие факторы. Иммуноаллергическая природа НР, генетически детерминированные реакции. Низкая базовая (спонтанная) частота. Непредсказуемые, неожиданные, серьезные	Редко (<1 на 1000) 25% от всех НР Не связаны с дозой	Высокая
С	Не всегда определяется интервал между началом лечения и развитием НР. На фоне длительной терапии возможно возникновение нового заболевания. Низкая базовая (спонтанная) частота.	Редко (<1 на 1000) Трудно диагностируемые	Низкая

	Как правило, малообратимые или необратимые к моменту выявления. Обычно специфичные. Характерные, серьезные, тяжелые, персистирующие		
D	Отсроченные реакции (месяцы, годы). Тяжелые малообратимые или необратимые к моменту выявления (канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и др.)	Редко (<1 на 1000) Крайне трудно диагностируются с применением специальных методов	Высокая

Таблица 13

Заболеваемость раком пищевода

Группа	Заболеваемость на 100 000 человек	Отношение показателей заболеваемости (95% ДИ)
Пациенты, принимавшие пероральные бисфосфонаты	26,7	–
Пациенты, принимавшие ралоксифен или кальцитонин	48,4	0,55 (0,06–4,72)*
Реестр SEER	23,7	1,12 (0,26–4,84)*

* Широкие доверительные интервалы обусловлены низкой частотой заболевания.

Препараты заместительной гормональной терапии и их производные

Клиническая фармакология

Назначение *заместительной гормонотерапии* (ЗГТ) женщинам в постменопаузе уменьшает костную резорбцию и потерю костной массы – по результатам разных исследований прирост костной массы за 12 мес. терапии в поясничных позвонках составляет 6–12 % (уровень доказательности А). Эпидемиологические данные подтверждают, что использование эстрогенов снижает риск переломов позвоночника, шейки бедра и предплечья (уровень доказательности А). Применение ЗГТ 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 (уровень доказательности А). Эффективность ЗГТ повышается при комбинации с препаратами кальция и витамина D₃ (уровень доказательности А).

Форма применения эстрогенов и тип прогестгена принципиального значения для костного обмена не имеют (уровень доказательности В).

Длительные проспективные исследования подтвердили (в том числе WHI), что использование эстрогенов снижает риск переломов бедра и позвоночника (клинических) на 34 %, других остеопоротических переломов, на 24 %.

Побочные эффекты ЗГТ включают прибавку веса и повышение артериального давления. Прогестин может вызывать раздражительность и перепады настроения; в этом случае следует уменьшить его дозу. ЗГТ увеличивает риск тромбоза глубоких вен и холелитиаза. У пожилых возрастает риск развития рака молочной железы. Так, плацебоконтролируемое исследование WHI (Women's Health Initiative) 16 600 постменопаузальных женщин в возрасте 50–79 лет, получавших ежедневно эстрогены либо эстроген-гестагенную терапию более 5 лет (дизайн исследования предусматривал продолжительность 8,5 года, но оно было преждевременно остановлено), показало отрицательное влияние длительно проводимого лечения на различные системы организма: на 29 % увеличивался риск коронарной болезни сердца, на 41 % – риск инсульта, на 26 % – риск рака молочной железы, особенно между 4-м и 5-м годами профилактики; остается высоким риск тромбоэмболии, не выявлено положительное влияние на болезнь Альцгеймера, при этом показано снижение случаев рака прямой кишки на 37 %.

В 1990–1999 гг. большинство медицинских ассоциаций безоговорочно рекомендовало проведение ЗГТ в качестве первой линии препаратов для профилактики потерь МПК в трабекулярной и кортикальной ткани у женщин в менопаузе. Однако в связи с указанными побочными эффектами многие медицинские ассоциации в 2002–2004 гг. опубликовали рекомендации, ограничивающие длительное применение ЗГТ для купирования климактерических симптомов, в том числе и потери МПК.

План обследования пациенток перед назначением эстроген-гестагенной терапии и противопоказания к терапии сохраняются прежними.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР)

Химические соединения негормональной природы, которые прочно связываются с рецепторами эстрогенов, подобно эстрадиолу. В одних тканях (костная ткань) они проявляют себя как агонисты эстрогенов, а в других (эпителий молочных желез) – как антагонисты женских половых гормонов.

К настоящему времени из значительного количества соединений, определяемых как СМЭР, пока только ралоксифен одобрен для профилактики и лечения остеопороза.

Ралоксифен

Фармакологическое действие

Селективный модулятор эстрогеновых рецепторов. Оказывает избирательное стимулирующее действие на нерепродуктивные ткани и подавляющее – на репродуктивные ткани. Биологическое действие, как и действие эстрогенов, опосредовано высокоаффинным связыванием с эстрогенными рецепторами и регуляцией экспрессии генов. Это связывание приводит к дифференциальной экспрессии многочисленных генов, регулируемых эстрогенами, в различных тканях. В сочетании с препаратами Ca^{2+} увеличивает плотность костной ткани бедренной кости и позвоночника. Вызывает снижение резорбции костей и задержку Ca^{2+} , в основном за счет уменьшения его потерь через мочевыделительную систему. Уменьшает общий холестерин, холестерин ЛПВП, фибриноген сыворотки, увеличивает субфракцию ЛПВП-С2.

Фармакокинетика

Абсорбция – 60 %. Абсолютная биодоступность – 2 %. Интенсивно метаболизируется в печени с образованием глюкуронидных конъюгатов. $T_{1/2}$ – 24–30 ч. Подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции. Выводятся ралоксифен и его метаболиты в течение 5 дней, главным образом через кишечник, почками – 6 %. У больных с печеночной недостаточностью концентрация ралоксифена в плазме в 2,5 раза выше, чем у здоровых (коррелирует с величиной концентрации билирубина).

Клиническая фармакология

Для ралоксифена доказательства снижения процента позвоночных переломов в соответствии со стандартами ЕВМ были получены в исследовании MORE (Multiple Outcomes Raloxifene Evaluation). В этом, на сегодняшний день самом крупном международном исследовании остеопороза в 25 странах мира принимали участие 7705 женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Результаты показали быстрое наступление эффекта при приеме ралоксифена 60 мг/сутки. Через 2 года после начала исследования удалось установить снижение первичных переломов позвонка на 52 %.

Быстрое наступление действия было подтверждено в исследовании по кинетике кальция, в котором уже через 4 недели приема 60 мг ралоксифена в день был достигнут положительный баланс кальция. Через 6 месяцев лечения препаратом плотность костной ткани также значительно увеличивается. Анализ результатов исследования MORE через 3 года после начала лечения показал 50 % снижения доли переломов позвонков. Этим доказана высокая эффективность ралоксифена.

Противопоказания

Гиперчувствительность, детородный возраст, беременность, период лактации; тромбоз эмболия (в том числе в анамнезе), тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки, выраженные нарушения функции печени, длительная иммобилизация.

Режим дозирования

Внутрь, 60 мг/сут (независимо от приема пищи), длительно, вне зависимости от приема пищи и времени дня в сочетании с кальцием и витамином D.

Побочные эффекты

Вазодилатация («приливы» крови к коже лица), судороги икроножных мышц, тромбоз эмболия, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки; периферические отеки.

Особые указания

Не рекомендуется применять в сочетании с эстрогенами. При возникновении заболеваний или состояний, ведущих к длительной иммобилизации, прием препарата необходимо отменить и возобновить при условии возврата полной подвижности. На фоне лечения ралоксифеном рекомендуется назначать дополнительно препараты Ca^{2+} .

Взаимодействие

При одновременном назначении непрямых антикоагулянтов отмечается небольшое уменьшение протромбинового времени. Колестирамин существенно уменьшает всасывание и кишечно-печеночный транспорт. Ампициллин снижает C_{max} , не влияя на общую степень всасывания и скорость выведения.

Препараты, стимулирующие костное новообразование

Фториды

Следует упомянуть, что большее число исследований по изучению эффективности фторидов неконтролируемые, при этом разные дозы и формы препаратов не дают возможности провести сравнительный анализ.

О большей адекватности протоколов исследования можно говорить в исследованиях, представленных в табл. 14, с плацебоконтролем, ни в одном из которых не было доказано эффективности фторидов в предотвращении остеопоротических переломов.

Паратиреоидный гормон

В паращитовидных железах человека исходно синтезируется препаратиреоидный гормон, состоящий из 115 аминокислот, который в течение 1 минуты распадается на пропаратиреоидный гормон, состоящий из 90 аминокислот. Из пропаратиреоидного гормона, в свою очередь, образуется биологически активный паратиреоидный гормон, содержащий 84 аминокислоты, который циркулирует в тканях.

Таблица 14

Клинические исследования эффективности фторидов в предотвращении остеопоротических переломов

Автор	Количество пациентов	Срок наблюдения	Результат
Brockstedt, 1993	92	3 года	Нет статистической разницы в количестве переломов в группе лечения и плацебо
Gutteridge, 1993	23	36 месяцев	
Gutteridge, 1996	100	27 месяцев	
Kleerekoper, 1991	84	4 года	
Meunier, 1998	354	2 года	
Pak, 1995	110	4 года	
Sebert, 1995	94	2 года	
Ringe, 1999	145	3 года	
Hansson, 1987	100	3 года	

В печени, почках, костях и параситовидных железах биологически активный ПТГ распадается на С-концевой, срединный и N-концевой фрагменты. Биологической активностью обладает N-концевой фрагмент молекулы. Экспериментальный синтез большого количества фрагментов ПТГ показал, что N-концевая часть ПТГ, содержащая первые 34 аминокислоты, имеет такой же биологический эффект, как и ПТГ 1–84.

В костях ПТГ (1–34) связывается с высокой аффинностью со специфическим G-протеином, связанным с РТН/РТНгР (паратгормонподобный пептид) рецептором.

Хотя имеются новые достижения в понимании молекулярных и клеточных событий, ассоциирующихся с активностью ПТГ-рецептора, полная картина механизмов изменения костного формирования при воздействии ПТГ 1–34 остается неизвестной.

Анаболический эффект ПТГ может быть объяснен доказательством увеличения продолжительности жизни остеобластов, уменьшением частоты их апоптоза, но не влиянием на поколения новых остеобластов.

К настоящему времени показано, что интермиттирующее воздействие ПТГ стимулирует костеобразование на трабекулярных и кортикальных костных поверхностях за счет увеличения количества и активности остеобластов. Это приводит к преобладанию костного формирования над костной резорбцией на индивидуальных ремоделирующихся участках.

Клиническая фармакология препаратов ПТГ

В 1999 г. было опубликовано два рандомизированных плацебоконтролируемых исследования по оценке влияния семипаратида (ПТГрП 1–34) на МПК у женщин с постменопаузой.

узальным остеопорозом. В обоих исследованиях приняли участие соответственно 64 и 63 женщины. Семипаратид (СМП) назначался подкожно ежедневно в течение 6 мес. В дозах 12,5, 25, 50 или 100 мкг вместе с 1000 мг кальция. В последующие 6 мес. пациенты 1-й группы получали только кальций, а 2-й – кальций и 10 мг алендроната.

Существенное увеличение МПК наблюдалось при применении 50 и 100 мкг СМП. 100 мкг СМП повышали МПК в позвонках на 5 % через 3 мес. И на 9 % через 6 мес. МПК в области Total hip возрастала на 1,2 % через 6 мес. лечения на дозе 50 мкг и на 3,2 % – на дозе 100 мкг. В последующие 6 мес. наблюдения сохранялся прирост МПК в 1-й группе, и МПК продолжала увеличиваться на фоне последующего лечения алендронатом. Результаты исследования показывают, что ежедневное применение СМП при постменопаузальном ОП приводит к быстрому и достоверному увеличению МПК в позвонках и бедре, которое сохраняется через 6 мес. после прекращения лечения и продолжает расти при последующем лечении алендронатом.

Наибольшей статистической мощностью обладает исследование Neer 2001, в которое было включено 1637 женщин в постменопаузе с диагностированным остеопорозом для изучения эффективности ПТГ 1–34 (терипаратида). По результатам этого исследования в зависимости от дозы препарата (20 и 40 мкг) было выявлено повышение МПК позвоночника на 9,7 и 13,7 %, повышение МПК шейки бедра на 2,8 и 5,1 % соответственно. При анализе динамики МПК в поясничных позвонках положительный ответ на лечение отмечен у 96 % женщин. При оценке МПК дистальных отделов лучевой кости на фоне лечения терипаратидом было выявлено уменьшение МПК в группе лечения в сравнении с плацебо, но это не влияло на частоту переломов костей запястья. Последующий статистический анализ данного исследования показал, что положительный эффект терипаратида не зависит от исходной МПК, наличия и количества предшествующих переломов костей, а также возраста и тяжести заболевания у женщин с остеопорозом в постменопаузе.

Для оценки качества кортикальной кости проводилась периферическая компьютерная томография дистального отдела недоминантной лучевой кости у 101 женщины из включенных в исследование Neer, после 18 месяцев терапии терипаратидом (35 из них получали инъекции плацебо, 38 – терипаратид 20 мкг и 28–40 мкг). У пациенток, получавших лечение терипаратидом, были достоверно выше общее минеральное содержание, площадь кортикальной кости, периостальные и эндокортикальные окружности, а также осевые и полярные моменты инертности поперечного сечения, отражающие свойства прочности костной ткани.

У 51 женщины из включенных в исследование Neer (19 женщин из группы плацебо, 18 – из группы, которые находились на лечении 20 мкг терипаратида, и 14 женщин, которые получали 40 мкг) была проведена биопсия подвздошной кости. Образцы были проанализированы с использованием двухмерной гистоморфометрии и трехмерной микрокомпьютерной томографии. При проведении двухмерной гистоморфометрии наблюдалось достоверное увеличение объема трабекулярной кости при лечении терипаратидом на 14 % и уменьшение этого показателя в группе плацебо на 24 %, а также уменьшение объема костного мозга в группах, получавших терипаратид по сравнению с группой плацебо. В группах, получавших терипаратид, отмечалось также недостоверное утолщение костных трабекул по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших терипаратид, не было выявлено признаков остеомалиции или остеосклероза. При трехмерной компьютерной томографии терипаратид достоверно уменьшал структурный моделирующий индекс трабекулярной кости, увеличивал плотность соединения и толщину трабекул. Эти результаты могут свидетельствовать об улучшении биомеханической прочности костной ткани и соответственно уменьшении риска переломов.

В течение 18 месяцев после завершения лечения терипаратидом 77 % пациенток из включенных в исследование Neer оставались под наблюдением исследовательской группы.

Пациенткам могла быть назначена дополнительная терапия остеопороза по усмотрению лечащего врача. При анализе частоты новых переломов костей после 18-месячного периода наблюдения оказалось, что вне зависимости от получаемой в этот период антиостеопоретической терапии или ее отсутствия у женщин, лечившихся ранее терипаратидом, достоверно реже возникали новые как вертебральные, так и внепозвоночные переломы.

Результаты ряда доказательных исследований последовательной терапии терипаратидом и алендронатом определили предпосылки возможности комбинированного лечения терипаратидом и бисфосфонатами. Предполагалось, что бисфосфонаты, уменьшая костную резорбцию, позволят достичь лучшего увеличения МПК. Однако комбинированное лечение терипаратидом и алендронатом одновременно оказалось менее эффективным, чем лечение только терипаратидом. Это было показано в РКИ с участием 238 женщин в постменопаузе, сходный эффект был получен в РКИ 83 мужчин старшего возраста.

Терипаратид (форстео)

Характеристика

Рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон, получаемый с использованием штамма *Escherichia coli* (с помощью технологии рекомбинирования ДНК).

Фармакокинетика

Хорошо всасывается при п/к введении. Абсолютная биодоступность – 95 %. Объем распределения – 1,7 л/кг. $T_{c_{max}}$ – 30 мин после п/к введения 20 мкг препарата, C_{max} превышает в 4–5 раз верхнюю границу нормальной концентрации паратгормона, с последующим ее снижением до неопределяемых величин в течение 3 ч. $T_{1/2}$ – 1 ч. Метаболизируется в печени посредством неспецифических ферментативных механизмов с последующим выведением через почки.

Подобно эндогенному паратгормону, терипаратид не кумулируется в костях или др. тканях. Влияния возраста (возрастная группа от 31 до 85 лет) на фармакокинетику терипаратида не отмечено. У пациентов с ХПН легкой или умеренной степени тяжести (КК 30–72 мл/мин) фармакокинетика не изменяется.

Противопоказания

Гиперчувствительность, предшествующая гиперкальциемия, тяжелая ХПН, метаболические заболевания костей, за исключением первичного остеопороза (включая гиперпаратиреоз и болезнь Педжета), повышение активности ЩФ неясного генеза, предшествующая лучевая терапия костей скелета, метастазы в кости или опухоли костей в анамнезе, беременность, период лактации, возраст до 18 лет. С осторожностью: мочекаменная болезнь (в стадии обострения или недавно перенесенная); ХПН умеренно выраженная, гиповитаминоз D, гипокальциемия (клинически значимая), одновременный прием сердечных гликозидов.

Режим дозирования

П/к в область бедра или живота, 1 раз в день, в дозе 20 мкг. Максимальная продолжительность лечения – 18 мес.

Побочные эффекты

Наиболее часто (более 10 %): боли в конечностях. Часто (более 1 % и менее 10 %): анемия, гиперхолестеринемия, депрессия, головная боль, головокружение, ишиас, сердцебиение, одышка, диспноэ, тошнота, рвота, повышенное потоотделение, мышечные судороги, общая слабость, боль в грудной клетке, астения. Редко (более 0,1 % и менее 1 %): тахикардия,

снижение АД, эмфизема, недержание мочи, полиурия, болезненные позывы к мочеиспусканию, эритема и раздражение в месте введения. Передозировка. Симптомы: продолжительная гиперкальциемия, ортостатический коллапс, тошнота, рвота, головокружение, головная боль. Лечение: отмена препарата, контроль концентрации сывороточного Ca^{2+} , симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

Особые указания

В случае перерыва в лечении препаратом пациенты могут продолжать лечение другими ЛС. Рекомендуется дополнительное назначение кальция и витамина D в случае недостаточного поступления с пищей. Забор крови для определения концентрации Ca^{2+} в крови следует производить не ранее чем через 16 ч после последнего введения препарата в связи с возможной кратковременной гиперкальциемией после введения терипаратида. Постоянного контроля концентрации Ca^{2+} во время лечения не требуется. При приеме препарата могут наблюдаться редкие эпизоды кратковременной ортостатической гипотензии, которые возникают в течение 4 ч после введения препарата и проходят самостоятельно в течение от нескольких минут до нескольких часов (пациента необходимо уложить в горизонтальное положение, лежа на спине) и не являются противопоказанием для дальнейшего введения препарата. Ввиду недостатка клинических данных при длительном лечении терипаратидом, рекомендуемые сроки лечения не должны превышать 18 мес. Препарат не подлежит использованию, если раствор в шприц-ручке мутный, окрашен или содержит инородные частицы.

Взаимодействие

Клинически значимого взаимодействия с гидрохлортиазидом и фуросемидом не отмечено. Совместное назначение терипаратида с ралоксифеном или гормонозаместительной терапией не влияет на концентрацию Ca^{2+} в сыворотке крови и в моче. Однократное введение терипаратида не оказывает влияния на фармакодинамику дигоксина. Гиперкальциемия является предрасполагающим фактором к развитию интоксикации препаратами дигиталиса.

Деносуаб

Результатом разработки новой концепции – синтеза «таргетного» препарата для лечения постменопаузального остеопороза стал синтез специфического, высокоаффинного человеческого моноклонального антитела (изотип иммуноглобулина IgG2) с высокой степенью аффинности к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL). Он создан по технологии XenoMouse®, позволяющей производить у мышей человеческие антитела вместо мышинных. Деносуаб – эффективный ингибитор костной резорбции. Связывая RANKL подобно ОПГ, деносуаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, снижает дифференциацию, активность и жизнеспособность ОК, подавляя таким образом костную резорбцию.

Было установлено, что эффективной дозой является 60 мг деносуаба. Каждые шесть месяцев предлагается использовать инъекцию Деносуаба подкожно, в состав инъекции входит 1 мл деносуаба. Длительность эффекта 60 мг деносуаба составляет около 6 месяцев.

Исследования, в которых деносуаб сравнивали с другими человеческими моноклональными антителами, показали, что препарат имеет нелинейную фармакинетику. Исследования похожих IgG-антител позволяют выдвинуть гипотезу о том, что деносуаб адсорбируется лимфатической системой, а затем поступает в сосудистое русло. Клиренс деносуаба

осуществляется двумя способами: один из них – непосредственное связывание с RANKL. Именно этот механизм обуславливает «таргетное» распределение препарата. А другой – неспецифический катаболизм препарата клетками ретикулоэндотелиальной системы. Биологическая доступность составляет от 50 до 100 %.

При исследовании фармакокинетики в исследовании первой фазы с повышением доз при единичной инъекции деносумаба у 49 здоровых женщин наблюдались три этапа: продолжительная фаза адсорбции с максимальным содержанием в сыворотке крови на 5–21-й день после инъекции; длительная бета-фаза с периодом полужизни 32 дня при максимальной дозе и быстрая завершающая фаза, при которой содержание препарата в сыворотке опустилось ниже отметки 1000 нг/мл.

Механизм действия (информация из инструкции препарата)

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL), и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL – активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников.

Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Фармакодинамические эффекты

Назначение деносумаба в дозе 60 мг приводило к быстрому уменьшению сывороточных концентраций маркера резорбции костной ткани – 1С-телопептида (СТХ) – приблизительно на 70 % в течение 6 ч после подкожного введения и приблизительно на 85 % в течение последующих 3 дней. Уменьшение концентрации СТХ оставалось стабильным в 6-месячном интервале между дозированием. Скорость снижения концентрации СТХ в сыворотке крови частично уменьшалась при снижении концентрации деносумаба в сыворотке крови, что отражает обратимость влияния деносумаба на ремоделирование кости.

Данные эффекты наблюдались на протяжении всего курса лечения. Соответственно физиологической взаимосвязи процессов образования и резорбции при ремоделировании костной ткани наблюдалось уменьшение содержания маркеров образования кости (например, костноспецифической ЩФ и сывороточного N-концевого пропептида коллагена I типа) с первого месяца после введения первой дозы деносумаба. Маркеры ремоделирования кости (маркеры образования кости и резорбции кости), как правило, достигали концентраций периода до начала лечения не позднее чем через 9 мес. после приема последней дозы препарата. После возобновления лечения деносумабом степень снижения концентраций СТХ была сходна со степенью снижения концентрации СТХ в начале курса лечения деносумабом.

Было показано, что перевод с лечения алендроновой кислотой (средняя продолжительность применения – 3 года) на деносумаб приводит к дополнительному снижению концентрации СТХ в сыворотке по сравнению с группой женщин в постменопаузе с низкой костной массой, продолжавших лечение алендроновой кислотой. В то же время изменения содержания кальция в сыворотке были одинаковыми в обеих группах.

В экспериментальных исследованиях ингибирование RANK/RANKL одновременно со связыванием остеопротегерина с Fc-фрагментом (ОПГ-Fc) приводило к замедлению роста кости и нарушению прорезывания зубов. Поэтому лечение деносумабом может тормозить рост костей с открытыми зонами роста у детей и приводить к нарушениям прорезывания зубов.

Иммуногенность

Деносумаб – человеческое моноклональное антитело, поэтому, как и для других ЛС белковой природы, существует теоретический риск иммуногенности. Более чем 13 000 пациентов были обследованы на предмет образования связывающих антител с использованием метода чувствительной электрохемилюминесценции в сочетании с иммунологическим анализом. Менее чем у 1 % пациентов, принимавших деносумаб в течение 5 лет, определялись антитела (включая существовавшие ранее, транзиторные и растущие). Серопозитивные пациенты были далее обследованы на предмет образования нейтрализующих антител, используя хемилюминесцентный анализ в культуре клеток *in vitro*, нейтрализующих антител не обнаружено. Не было выявлено изменений фармакокинетического профиля, токсического профиля или клинического ответа, обусловленных образованием антител.

В 2004 году были опубликованы результаты исследований деносумаба первой фазы у здоровых женщин в постменопаузе. С этого времени были проведены многочисленные исследования деносумаба у женщин с постменопаузальным остеопорозом (ПМО).

В исследовании деносумаба второй фазы проводилась оценка эффективности и безопасности деносумаба, а также были изучены эффекты прекращения и возобновления терапии у женщин в постменопаузе с пониженной минеральной плотностью кости (МПК). В исследовании приняли участие 412 женщин, имеющих Т-показатель поясничного отдела позвоночника от $-1,8$ до $-4,0$, общий показатель бедра или шейки бедра – от $-1,8$ до $-3,5$. Средний возраст составил 63 года. Испытуемые были разделены на 9 групп по 41–45 человек в каждой, участники получали подкожные инъекции деносумаба в дозе 6, 14 или 30 мг каждые 3 месяца или 14, 60, 100, 210 мг каждые 6 месяцев; открытый прием 70 мг алендроната еженедельно или плацебо. Все испытуемые ежедневно употребляли кальций (1000 мг) и витамин D (400 МЕ). 90 % (369) пациенток оставались в исследовании в течение 12 месяцев.

В первые 24 месяца изучали эффекты различных доз деносумаба. Затем с 24-го по 48-й месяц оценивали результаты прекращения и возобновления терапии. В дальнейшем была проведена 24-месячная продленная фаза. На этом этапе пациентки всех групп получали деносумаб в дозе 60 мг каждые 6 месяцев. Первичной конечной точкой исследования было относительное отклонение от исходного МПК поясничного отдела позвоночника через 12 месяцев.

На 12-м месяце от начала исследования прирост МПК на фоне деносумаба составил от 3,0 до 6,7 % в зависимости от дозы и интервала приема препарата, при этом в группе плацебо отмечено снижение МПК – 0,8 % ($p < 0,001$). Показатели МПК общего бедра на деносумабе увеличились на 1,9–3,6 % против потери 0,6 % ($p < 0,001$) в группе плацебо; в лучевой кости – увеличение на 0,4–1,3 % против потери в группе плацебо 2 % ($p < 0,001$). Достоверное снижение маркера костной резорбции С-телопептида (СТХ) в сыворотке крови по сравнению с плацебо отмечено на 3-й день после инъекции ($p < 0,001$). Содержание СТХ максимально снизилось в среднем на 87,8 % в группе деносумаба и на 4,2 % – в группе плацебо. 337 пациенток (81,8 %) завершили 24-месячное исследование. Через 24 месяца терапии показатели МПК поясничного отдела позвоночника повысились на 4,13–8,89 % в группе деносумаба по сравнению со снижением на 1,18 % в группе плацебо ($p < 0,001$ для всех доз деносумаба по сравнению с плацебо).

Лечение деносумабом в дозе 30 мг каждые 3 месяца или 60 мг каждые 6 месяцев показало сходный с алендронатом эффект на МПК позвоночника и более выраженный эффект на показатели общего бедра и дистальный отдел лучевой кости. Результаты свидетельствовали о том, что 60 мг деносумаба каждые 6 месяцев и 30 мг каждые 3 месяца обеспечивали оптимальный терапевтический эффект при относительно минимальной дозе препарата. В течение 24 месяцев исследования второй фазы нежелательные явления (НЯ) для групп,

употреблявших деносумаб, плацебо и алендронат, оставались примерно равными. Случаев появления нейтрализующих антител зафиксировано не было.

Данное исследование II фазы было продлено дополнительно на 24 месяца. Пациентки, получавшие деносумаб в дозе 6, 14 мг каждые 3 месяца, и женщины, получавшие 14, 60 и 100 мг каждые 6 месяцев, в дальнейшем были переведены на деносумаб в дозе 60 мг каждые 6 месяцев. Пациентки, получавшие 210 мг раз в 6 месяцев, в дальнейшем получали плацебо до конца исследования. Пациентки, получавшие 30 мг деносумаба раз в 3 месяца в течение 12 месяцев, в течение последующих 12 месяцев принимали плацебо, а затем 60 мг деносумаба раз в 6 месяцев в последующие 12 месяцев. Пациентки, получавшие алендронат в течение 24 месяцев, в дальнейшем не получали никакого лечения. Группа плацебо не меняла терапии в течение всех 48 месяцев исследования. Из 412 пациенток, исходно включенных в исследование, 64 % (262) получали препараты в течение 48 месяцев.

На фоне длительной терапии деносумабом прибавка МПК составила 9,4–11,8 % в поясничном отделе позвоночника и 4–6,1 % в общем бедре. Показатели костной резорбции были снижены на протяжении всех 48 месяцев лечения. Прекращение терапии деносумабом через 12 месяцев сопровождалось снижением МПК поясничного отдела позвоночника на 6,6 % и на 5,3 % в общем бедре, а также повышением показателей маркеров костного ремоделирования (МКР), что свидетельствует об обратимости эффекта.

В исследовании было выявлено, что профиль соотношения риска и пользы можно считать приемлемым, требующим дальнейшего изучения. Наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей, артралгия, боли в спине. Профиль безопасности деносумаба не изменялся со временем. Длительное лечение деносумабом в течение всего периода наблюдения приводило к прогрессирующему увеличению МПК и к снижению уровней МКР по сравнению с плацебо. Кроме того, независимо от предшествовавшего периода лечения или его прекращения, был продемонстрирован ответ на терапию у всех пациенток.

Сравнение эффективности и безопасности деносумаба и алендроната (бисфосфоната, широко применяющегося при лечении остеопороза) было проведено в ходе исследования третьей фазы DECIDE. Оценивали влияние препаратов на МПК и биохимические МКР у женщин в постменопаузе с низкой костной массой. В исследовании приняли участие 1189 женщин (две равные группы по 594 человека) в постменопаузе, в целом обладающие хорошим здоровьем, с Т-показателем бедра и поясничного отдела позвоночника от –2,0 и ниже. Участницы одной группы получали 1 мл раствора деносумаба (60 мг) каждые 6 месяцев и таблетку плацебо перорально еженедельно, другой группе раз в полгода делали инъекции 1 мл плацебо и раз в неделю давали таблетку алендроната (70 мг). Все женщины ежедневно принимали не менее 500 мг кальция и витамин D.

Среднее процентное изменение МПК в общем показателе бедра за 12 месяцев с начала исследования у принимавших деносумаб составило 3,5 %, у принимавших алендронат – 2,6 % ($p < 0,0001$). Деносумаб продемонстрировал увеличение МПК вертела бедренной кости на 4,5 % (3,4 % для алендроната), лучевой кости – на 1,1 % (0,6 % для алендроната), шейки бедра – на 2,4 % (1,8 % для алендроната), поясничного отдела – на 5,3 % (4,2 % для алендроната) ($p < 0,0002$ во всех точках). Исследование DECIDE показало быстрое снижение МКР при лечении деносумабом. Максимальное снижение составило в первый месяц для маркеров костной резорбции СТХ-1 89 % против 61 % для алендроната ($p < 0,0001$), к третьему месяцу – 89 % против 66 % ($p < 0,0001$), на шестом месяце, перед тем как деносу-

маб вводили повторно, – 77 % против 73 %, хотя различия оставались достоверными ($p = 0,0001$). На девятом месяце, спустя три месяца после получения второй дозы деносумаба, – 89 % против 76 % ($p < 0,0001$), на двенадцатом месяце средние показатели снижения были похожими в обеих группах СТХ-1 – 74 % в группе деносумаба против 76 % в группе алендроната ($p = 0,52$). Максимальное снижение СТХ-1 на фоне приема алендроната отмечено через 3 месяца лечения и сохранялось постоянным на протяжении всего периода лечения.

Снижение показателей маркеров костного формирования аминотерминального пропептида протоколлагена I типа (P1NP) также было более значимо в группе деносумаба ($p < 0,0001$). Содержание P1NP в группе принимавших деносумаб в первый месяц снизилось на 26 % против 11 % для принимавших алендронат. Максимальное снижение P1NP было зарегистрировано через 3 месяца – на 76 % в группе деносумаба против 56 % в группе алендроната и сохранялось на протяжении 12 месяцев лечения (72 % против 65 % на алендронате). В группе, получавшей алендронат, максимальное снижение P1NP отмечено через 9 месяцев лечения (на 65 % против 78 % в группе деносумаба).

По данным авторов, это первое опубликованное сравнительное исследование алендроната и деносумаба, в котором зафиксировано преимущество деносумаба более быстро и выраженно тормозить костную резорбцию, а также более значимо повышать МПК на всех участках скелета по сравнению с алендронатом. Испытуемые показали хорошую переносимость обоих препаратов. Большинство НЯ были расценены исследователями как слабой или умеренной степени тяжести. Процент НЯ, расцененных исследователями как связанные с препаратами, был сходным в обеих группах (17 % для деносумаба и 18,3 %, для алендроната). Число серьезных нежелательных явлений (СНЯ) также было схожим ($n = 34$ (5,7 %) в группе деносумаба и $n = 37$ (6,3 %) в группе алендроната).

Не было различий между группами в частоте и характере инфекционных НЯ. СНЯ, обусловленные инфекционными заболеваниями, зарегистрированы у 9 (1,5 %) пациенток, получавших деносумаб, и у 6 (1 %) женщин из группы алендроната. Также не было различий в частоте злокачественных новообразований в группах: у 6 (1 %) женщин из группы деносумаба и 5 (0,9 %) из группы алендроната. Исследование DECIDE показало, что у пациентов, переведенных с алендроната на деносумаб, отмечалось значительное улучшение МПК во всех основных отделах скелета. Существенных различий в частоте и общей структуре НЯ между двумя препаратами отмечено не было. В этом исследовании 77 % пациентов высказались в пользу инъекций деносумаба каждые 6 месяцев по сравнению с еженедельным приемом таблеток.

Наиболее крупное международное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование III фазы, получившее название FREEDOM, было направлено на оценку эффективности и безопасности деносумаба для предотвращения переломов у 7868 женщин, больных постменопаузальным остеопорозом. Испытуемые получали 60 мг деносумаба (3933 чел.) или плацебо (3935 чел.) подкожно каждые 6 месяцев в течение 3 лет. В исследовании принимали участие женщины в возрасте от 60 до 90 лет с T-показателем поясничного отдела и бедра, составляющим от $-2,5$ до $-4,0$. Средний возраст женщин составил 72,3 года. Средняя минеральная плотность костной ткани поясничного отдела соответствовала остеопорозу и составляла $-2,8$ (T-критерий); средние показатели бедра соответствовали остеопении: общее бедро $-1,9$, шейка бедра $-2,2$. Около 24 % женщин имели переломы позвонков до начала исследования. Из общего числа 6478 испытуемых (82 %) закончили 36 месяцев исследования 5979 (76 %) и получили инъекции полностью.

Первой конечной точкой исследования было возникновение нового перелома позвонка. Вторичной конечной точкой считались переломы костей периферического скелета и перелом бедра. Данные по переломам позвонков составляли с учетом рентгенограмм, сделанных в начале исследования и хотя бы единожды после. Введение деносумаба подкожно

дважды в год в течение трех лет значительно снижало риск позвоночных, невертебральных и переломов бедра. Снижение риска позвоночных переломов было примерно равным в первый и последующие годы применения препарата. В целом за три года деносуаб снизил относительный риск переломов позвонков на 68 %, невертебральных – на 20 %, переломов бедра – на 40 % по сравнению с группой плацебо. В группах с повышенным риском также происходило снижение частоты переломов, как и у испытуемых в общем исследовании. Терапия деносуабом в течение 36 месяцев сопровождалась увеличением МПК поясничного отдела на 9,2 %, МПК бедра на 6,0 %.

По сравнению с группой плацебо, на фоне лечения деносуабом отмечено снижение уровня маркеров костной резорбции: СТХ на 86 % через 1 месяц после инъекции, на 72 % перед повторной инъекцией (через 6 месяцев лечения). Уровень маркеров формирования P1NP снизился на 18, 50 и 76 % соответственно по отношению к показателям группы плацебо. В целом у пациентов, принимавших деносуаб и плацебо, количество НЯ и СНЯ, а также случаев приостановления исследования из-за НЯ было приблизительно равным. Также не наблюдалось существенной разницы в количестве случаев онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний; случаев инфекционных заболеваний средней и повышенной тяжести. В группе принимавших деносуаб зафиксировано 4 случая инфекций, вызываемых условно-патогенными организмами, в группе принимавших плацебо – 3. Количество смертей в группе принимавших деносуаб – 70 (1,8 %), в группе принимавших плацебо – 90 (2,3 %). Ни в одной из групп не был зафиксирован остеонекроз нижней челюсти. Замедленное заживление переломов обнаружилось у 2 пациентов, принимавших деносуаб, и у 4, принимавших плацебо. В группе принимавших плацебо был один случай несращения перелома плечевой кости. Гипокальцемию в группе принимавших деносуаб составила 0 %, в группе принимавших плацебо – 0,1 % (3 случая).

Очаговые реакции на инъекции исследуемого препарата проявились у 33 пациентов в группе принимавших деносуаб (0,8 %) и у 26 (0,7 %) пациенток, принимавших плацебо. Нейтрализующие антитела на деносуаб не выявлены ни у одного пациента. Экзема наблюдалась у 3,0 % принимавших деносуаб и у 1,7 % принимавших плацебо. Метеоризм среди принимавших деносуаб наблюдался чаще, чем у принимавших плацебо (2,2 % против 1,4 %). В группе принимавших деносуаб зарегистрировано 12 случаев СНЯ, обусловленных воспалительными процессами подкожно-жировой клетчатки (целлюлитом), и у одной пациентки, получавшей плацебо. Общее число заболеваний целлюлитом в обеих группах приблизительно равно (47 чел. (1,2 %) – деносуаб, 36 чел. (0,9 %) – плацебо). В исследовании FREEDOM было установлено, что деносуаб в дозе 60 мг подкожно один раз в 6 месяцев в течение 3 лет снижал риск переломов позвоночника, переломов периферических костей скелета, а также переломов бедра у женщин с ПМО. Значимого различия между группами деносуаба и плацебо в общей статистике злокачественных новообразований, инфекций, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не было. Роста частоты гипокальцемии или отсроченного сращения переломов не наблюдалось.

Последствия смены препаратов, в особенности принимая во внимание длительное сохранение бисфосфонатов в позвоночнике, безопасность и эффективность различных антирезорбтивных агентов после терапии алендронатом, составляют особый клинический интерес. Исследование III фазы перехода от алендроната к деносуабу STAND – рандомизированное двойное слепое, двойное маскированное с использованием параллельных групп. В

исследование были включены 504 женщины в постменопаузе, которые прежде принимали алендронат хотя бы 6 месяцев. Цель исследования – оценить эффект перехода с алендроната на деносумаб. Средний возраст женщин составил 67,6 года, а длительность менопаузы – 19,3 года. У 50 % женщин ранее случались переломы, обусловленные остеопорозом. Все пациентки каждый день принимали 1000 мг элементарного кальция и хотя бы 400 МЕ витамина D. Показатели МПК Т-критерия были от –2,0 до –4,0. 481 пациентка (95,4 %) закончила исследование.

Переход на деносумаб через 12 месяцев привел к увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника, общем показателе бедра и в дистальном отделе лучевой кости, а также к снижению МКР в большей степени по сравнению с пациентками, продолжавшими терапию алендронатом. Случаев гипокальцемии не выявлено, а НЯ были схожи. Лечение деносумабом привело к более выраженному увеличению МПК, чем продолженная терапия алендронатом на всех оцененных участках скелета. Переход с долгосрочной терапии алендронатом на деносумаб привел к значительному и динамичному снижению костного ремоделирования, характеризующегося стремительным спадом в начале, переходящим в постепенное ослабление эффекта к концу дозового интервала. Снижение интенсивности костного ремоделирования на фоне деносумаба сопровождалось увеличением МПК. Деносумаб и алендронат характеризовались похожими профилями безопасности. Переход с одного препарата на другой не вызвал острых проблем. Около 80 % пациенток указали на предпочтение и большую удовлетворенность лечением путем подкожного введения препарата каждые 6 месяцев, по сравнению с еженедельным приемом таблеток.

Лекарственная форма и состав – раствор для подкожного введения, 1 мл. Каждый предварительно заполненный шприц содержит:

- активное вещество – деносумаб (60 мг);
- вспомогательные вещества – сорбитол (Е420) – 47 мг; уксусная кислота ледяная – 1 мг; полисорбат 20 – 0,1 мг; натрия гидроксид – до pH 5,0–5,5; вода для инъекций – до 1 мл.

Фармакологическое действие

Фармакологическое действие – ингибирующее костную резорбцию.

Фармакокинетика

При п/к введении деносумаб характеризуется нелинейной фармакокинетикой, дозозависимой в широком диапазоне доз, и дозозависимым увеличением экспозиции для дозы в 60 мг (или 1 мг/кг) и выше.

Всасывание

После п/к введения деносумаба в дозе 60 мг биодоступность составила 61 % и C_{\max} – 6 мкг/мл (диапазон 1–17 мкг/мл), данные параметры наблюдались через 10 дней (диапазон 2–28 дней). После достижения C_{\max} содержание препарата в сыворотке крови снижалось с $T_{1/2}$ 26 дней (диапазон 6–52 дня) и далее в течение 3 мес. (диапазон 1,5–4,5 мес.). У 53 % пациентов деносумаб не обнаруживался в сыворотке крови после 6 мес. от последнего введения препарата.

Распределение

Не наблюдалось изменений фармакокинетических параметров деносумаба, а также кумуляции за все время приема многократных доз препарата по 60 мг каждые 6 мес.

Метаболизм

Деносумаб состоит из аминокислот и углеводов, как обычный иммуноглобулин. На основании данных доклинических исследований ожидается, что метаболизм деносумаба будет происходить по пути клиренса иммуноглобулинов, результатом которого будет распад на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

Выведение

На основании доклинических данных выведение деносумаба будет происходить по пути выведения всех иммуноглобулинов, результатом которого будет распад на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет или старше). Возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику деносумаба, по данным фармакокинетического анализа в популяции пациентов от 28 до 87 лет.

Дети и подростки (до 18 лет). Фармакокинетика у детей не изучалась.

Расовая принадлежность. Фармакокинетика деносумаба не зависит от расовой принадлежности.

Пациенты с почечной недостаточностью. В исследовании данных 55 пациентов с различной степенью почечной недостаточности, включая пациентов, находящихся на диализе, степень почечной недостаточности не оказывала влияния на фармакокинетику и фармакодинамику деносумаба, поэтому не требуется коррекция режима дозирования деносумаба при хронической почечной недостаточности.

Хроническая печеночная недостаточность. Исследований влияния недостаточности функции печени на фармакокинетику деносумаба не проводилось.

Показания препарата пролиа

лечение постменопаузального остеопороза;

лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин, с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию.

Противопоказания

повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;

гипокальциемия.

Применение при беременности и кормлении грудью

Нет каких-либо данных по применению препарата во время беременности. Пролиа не рекомендуется для применения у беременных женщин.

В токсикологических исследованиях на низших приматах было показано, что в дозах, 100-кратно превышающих рекомендуемые для клинического применения, деносумаб не оказывал влияния на фертильность или развитие плода.

Эксперименты на мышах с выключенным геном показали, что отсутствие RANKL может приводить к нарушению развития лимфатических узлов у плода, а в постнатальном периоде может быть причиной нарушения прорезывания зубов и роста костей; также возможно влияние на созревание молочной железы, что может приводить к ослаблению лактации.

Пациенткам, у которых беременность наступила во время лечения препаратом пролиа, следует зарегистрироваться в Программе наблюдения беременности компании «Амджен». Пациенты или врачи, у которых они находятся под наблюдением, могут позвонить по телефону, указанному в конце настоящей инструкции для регистрации в Программе наблюдения.

Неизвестно, выводится ли деносумаб в грудное молоко. Поскольку известно, что потенциально деносумаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

Побочные действия

Данные, полученные при контролируемом применении в клинических исследованиях. Нежелательные реакции приводятся по классам систем органов в терминах Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA).

Частота возникновения определена следующим образом: очень часто – >1 из 10; часто – >1 из 100 и <1 из 10; нечасто – >1 из 1000 и <1 из 100; редко – >1 из 10 000 и <1 из 1000; очень редко <1 из 10 000.

В каждой группе систем органов и частоты сообщений нежелательные реакции приводятся по убыванию степени серьезности (см. табл. 15).

Таблица 15

Частота нежелательных реакций на препарат пролиа

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Воспаление подкожной клетчатки
Со стороны метаболизма и электролитного обмена	Очень редко	Гипокальциемия ¹
Со стороны органов зрения	Часто	Катаракта ²
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Нечасто	Экзема ³
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Боль в конечностях
	Редко	Остеонекроз челюсти

¹ См. раздел «Особые указания».

² У мужчин, получающих андрогендепривационную терапию по поводу рака предстательной железы.

³ Включая дерматиты, аллергические дерматиты, атопический дерматит, контактный дерматит.

Способ применения и дозы

Введение

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в конце настоящего раздела.

Доза

Рекомендуемая доза препарата пролиа – одна п/к инъекция 60 мг каждые 6 мес. В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Применение у отдельных групп пациентов

Дети. Препарат пролиа не рекомендован к применению в педиатрии, так как эффективность и безопасность данного препарата не изучались в этой возрастной группе.

Пациенты пожилого возраста. Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе, не требуется коррекция режима дозирования препарата (см. «Фармакокинетика», *Отдельные группы пациентов*).

Почечная недостаточность

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной группе пациентов, не требуется коррекция режима дозирования препарата (см. «Фармакокинетика», *Отдельные группы пациентов*).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина <30 мл/мин) или находящихся на диализе существует большой риск развития гипокальциемии. Таким пациентам необходимо дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Печеночная недостаточность

Эффективность и безопасность не изучались.

Инструкция по использованию

Следует оценить раствор перед введением на предмет наличия включений или изменения цвета. Раствор нельзя использовать при помутнении или изменении цвета. Не встряхивать.

Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует согреть раствор до комнатной температуры (до 25 °С) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца. Шприц с остатками препарата выбросить. Подробные рекомендации по самостоятельному п/к введению препарата включены в данную инструкцию по медицинскому применению.

Любые количества неиспользованного препарата или неиспользованные материалы должны быть уничтожены в соответствии с местными требованиями.

Передозировка

В клинических исследованиях не отмечено случаев передозировки препарата.

В клинических исследованиях вводили дозы деносуаба до 180 мг каждые 4 недели (кумулятивная доза до 1080 мг в 6 мес.).

Особые указания

Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата пролиа.

Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносуабом. Рекомендуется контроль концентрации кальция у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии (см. «Побочные действия»).

У пациентов, получающих препарат пролиа, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. О таких реакциях чаще сообщалось для группы деносуаба (0,4 %), чем группы плацебо (0,1 %) (см. «Побочные действия»). При этом общая частота возникновения кожных инфекций сравнима в группах деносуаба и плацебо. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительно обратиться за медицинской помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки.

У пациентов с распространенным раком, получавших 120 мг деносуаба каждые 4 недели, сообщалось о развитии случаев остеонекроза челюсти. Имеются отдельные сообщения о развитии остеонекроза челюсти при дозе 60 мг каждые 6 мес. (см. «Побочные действия»).

Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (производное латекса).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и обращению с техникой. Исследований влияния на способность к вождению автотранспортных средств и управлению механизмами не проводилось.

Деносумаб и кардиоваскулярный риск

RANKL и ОПГ могут также играть роль в регуляции процессов кальцификации сосудов. У мышей с выключенным геном (knocked-out) ОПГ развивается обширный сосудистый кальциноз. ОПГ синтезируется местно в эндотелиальных клетках и может способствовать их выживаемости, снижая минерализацию атерогенных отложений. Различные клинические исследования показали, что уровень циркулирующего ОПГ выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при терминальной стадии почечной недостаточности, его уровень повышается в ответ на воспаление. В одном из исследований на людях, наоборот, была выявлена обратная связь между уровнем ОПГ и экзогенностью каротидных бляшек, т. е. у лиц с более выраженным фиброзом и кальцинозом наблюдалось снижение сывороточной концентрации ОПГ. Ингибирование RANKL снижает интенсивность сосудистой кальцификации у трансгенных мышей (knocked-in), имеющих человеческий ген RANKL, при наличии глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Таким образом, помимо ожидаемого протективного влияния на костную ткань, деносумаб может снижать риск атеросклероза. Клинические исследования по эффективности лечения остеопороза и остеопении не выявили различий в количестве кардиоваскулярных событий у пациентов, принимавших деносумаб. Тем не менее это не являлось конечной точкой при оформлении исследования, а отмеченный кардиоваскулярный риск был невысоким (у 6,8 % пациентов в группе плацебо исследования FREEDOM наблюдались сердечно-сосудистые осложнения, инсульты, ИБС и заболевания периферических сосудов). Было бы интересно оценить подгруппы высокого риска с учетом сердечно-сосудистых осложнений в качестве конечной точки исследований по остеопении и остеопорозу, при их проведении у пациентов с повышенным риском атероматоза и глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.

Выбор лекарств, полипрагмазия и актуальные сведения: «простота и сложность» фармакологической коррекции риска переломов вследствие остеопороза

Планирование фармакотерапии для снижения риска переломов вследствие остеопороза носит ряд очевидных вопросов, требующих отдельного обсуждения:

1. Портрет типичного пациента, нуждающегося в снижении риска переломов, – это формирование представления о рисках полипрагмазии и комплаентности с пациентом.
2. Основные патогенетические мишени для фармакологических интервенций – выбор оптимальных режимов терапии.
3. Риски кардиоваскулярных событий – факты увеличения кардиоваскулярного риска при приеме кальция.
4. Предупреждение падений.
5. Базовые и дополнительные преимущества рекомендованной дозы витамина D₃ (800 МЕ в сутки).
6. Соблюдение строгих показаний к назначению препаратов

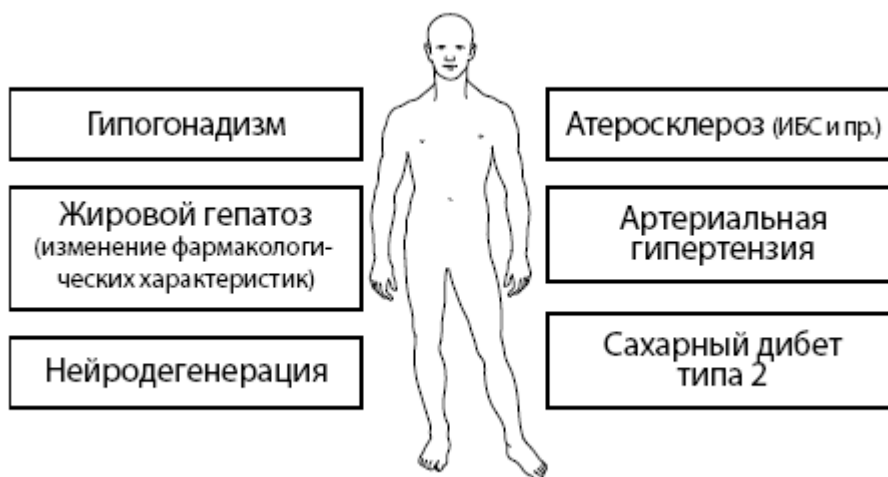


Рисунок 11. Современные компоненты полиморбидности

В первую очередь определим наиболее типичный «медицинский» портрет больного, потенциально требующего фармакологической коррекции риска переломов вследствие остеопороза.

Исходя из опубликованных эпидемиологических исследований [1] набор компонентов современных коморбидных состояний представлен болезнями сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия и атеросклероз), сахарным диабетом типа 2, костно-суставной дегенеративной патологией и нейродегенеративными заболеваниями.

Соответственно лекарственный портфель данного пациента УЖЕ содержит от 3 до 5 лекарственных препаратов.

Понятно, что снижение риска сердечно-сосудистой летальности у пациентов, с точки зрения остеопороза, заключается в снижении потери МПК (непосредственной причины хрупкости кости) и снижение риска падений.

Традиционно, в соответствии с клиническими рекомендациями, фармакологическая коррекция риска переломов вследствие остеопороза включает следующие группы лекарственных средств:

АНТИРЕЗОРБТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (бисфосфонаты, стронция ранелат, деносу-маб, ЗГТ).

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D₃ (чаще комбинированные препараты).



Рисунок 12. Взаимосвязь снижения кардиоваскулярного риска с снижением риска ОП-переломов

Накопление практической информации об эффективности и безопасности фармакологических агентов, использующихся для профилактики и лечения остеопороза, выявило целый ряд проблем рутинного использования указанных схем терапии (см. табл. 16).

Таблица 16

Схемы терапии по видам проблем при фармакологической коррекции

Проблема	Пути преодоления
«Слишком много лекарств»	<ol style="list-style-type: none"> 1. Снижение кратности приема (1 раз в неделю и т.д.) 2. Полипилюли (антирезорбтивный + витамин D₃) 3. Обучение пациентов (актуализация проблемы)
Диспепсии и дисфагии ведут к отмене лечения пациентом	<ol style="list-style-type: none"> 1. Соблюдение инструкций по приему препарата 2. Оценка переносимости кальция (<i>частая причина диспепсий</i>) 3. Снижение кратности приема
Нарушения ритма сердца	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка риска аритмий (размеры предсердий и пр.) 2. Усиление мониторинга факторов риска аритмий и ССЗ 3. Рекомендованная терапия ССЗ 4. Доза витамина D₃ не менее 800 МЕ в сутки
«Непонятный» эффект лечения для пациента	<ol style="list-style-type: none"> 1. Обучение пациентов 2. Использование маркеров костного ремоделирования для мониторинга терапии, в том числе со стороны пациента

Отдельного обсуждения требуют публикации 2010–2013 гг., отражающие увеличение кардиоваскулярного риска при приеме кальция.

Кардиоваскулярный риск и терапия кальцием

Последний год на европейских площадках обсуждается вопрос возрастания риска СС-катастроф и связанной с ними смерти пациентов, принимающих препараты кальция.

В то время как непосредственный прием кальция до 800 мг/день не оказывает вредного действия на сердечно-сосудистую систему, кардиоваскулярная безопасность кальцийсодержащих добавок остается под вопросом.

Вместо того чтобы оказывать нейтральный или даже положительный эффект, увеличение дозы кальция может привести к фактическому *повышению* кардиоваскулярного риска.

Метаанализ 15 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований был опубликован в 2010 году в Британском медицинском журнале (Bolland и др.) и включал данные о более чем 12 000 испытуемых. Наблюдалось повышение риска инфаркта миокарда около 30 % у лиц, принимавших кальцийсодержащие добавки (≥ 500 мг/день), по сравнению с получавшими плацебо [1].

В частности, анализ данных пациентов, принимавших кальций, показал, что относительный риск инфаркта миокарда повысился на 31 % (ОР 1,31, 95 % ДИ 1,02–1,67), в исследовании отмечено такое же повышение риска на 27 % (ОР 1,27, 95 % ДИ 1,01–1,59). Тем не менее не наблюдалось достоверного повышения частоты встречаемости конечных точек, связанных с сосудистой патологией. К ним относятся инсульт (ОР 1,20, 95 % ДИ 0,96–1,50), смерть (ОР 1,09, 95 % ДИ 0,96–1,23) и составные конечные точки, включающие инфаркт миокарда, инсульт и внезапную смерть (ОР 1,18, 95 % ДИ 1,00–1,39).

Результаты метаанализа были частично получены из предшествующего рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с использованием группы, в которую были включены 17 % от общего количества пациентов. В этом исследовании прием кальцийсодержащих добавок был ассоциирован со значительным повышением уровня ЛПВП, однако при этом также повышался риск инфаркта миокарда. Авторы установили, что применение данных препаратов вызывает резкий подъем уровня кальция в сыворотке крови [1], что может способствовать развитию кальциноза сосудов.

Иной метаанализ [1], включивший 29 исследований с общей численностью больных 388 229 в возрасте от 50 до 71, года демонстрирует увеличение риска кардиоваскулярной летальности у мужчин при приеме кальция: относительный риск – 1,20; 95 % ДИ, 1,05–1,36, но не у женщин.

Фактически в большом количестве случаев наблюдалась взаимосвязь между высоким уровнем сывороточного кальция и сосудистым кальцинозом, который повышает риск развития сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и смерть [2].

Дальнейшие наблюдения подтверждают потенциально вредный эффект резкого повышения уровня сывороточного кальция, хотя, по данным метаанализа, прием кальция с пищей не ассоциирован с риском инфаркта миокарда, поскольку в опыте кальцийсодержащие продукты питания слабо влияют на его сывороточный уровень [3].

Хотя данные метаанализа, проведенного Bolland и др., должны быть интерпретированы как значимое свидетельство того, что прием кальцийсодержащих добавок (без витамина D) может потенциально повышать риск инфаркта миокарда, необходимо принимать в расчет некоторые ограничения и даже противоречия.

Во-первых, статистическая значимость различий была только пограничной (ОР 1,31, 95 % ДИ 1,02–1,67; $p=0,035$), с доверительной вероятностью 95 %-ный нижний лимит приближается к 1, поэтому оценка данных результатов должна проводиться с осторожностью.

Кроме того, исследования, включенные в анализ, были направлены на оценку влияния кальция на плотность костной ткани и риск переломов. Ни в одном из представленных

исследований кардиоваскулярные осложнения не фигурировали в качестве первичной или вторичной конечной точки. В результате они не были учтены стандартизированным способом, что могло привести к завышению или занижению сведений.

В-третьих, хотя данные метаанализа отражают явное повышение риска инфаркта миокарда, эта зависимость не характерна для риска инсульта, смерти или составной конечной точки, включающей инфаркт миокарда, инсульт и внезапную смерть. Можно добавить, что из исследований были исключены данные о приеме кальция в комбинации с витамином D, что является рекомендуемой стратегией для предупреждения переломов у большинства пожилых людей. В связи с этим надо отметить, что в большом количестве крупномасштабных исследований по приему кальция в сочетании с витамином D не было выявлено повышения кардиоваскулярного риска [1].

Возможно, хотя и не установлено точно, что коррекция дефицита витамина D может препятствовать развитию потенциально вредных сосудистых эффектов кальцийсодержащих добавок [2].

Наконец, за исключением относительно малочисленной группы испытуемых [3], отдельные исследования кальцийсодержащих добавок не выявили достоверного повышения кардиоваскулярного риска.

Фактически, данные настоящего рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного Lewis и др., без учета метаанализа, не указывают на высокий риск смерти или первичной госпитализации, связанной с атеросклерозом сосудов у пациентов, принимающих кальцийсодержащие добавки [4].

Поданализ даже свидетельствует о наличии их кардиопротективного эффекта у пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Несмотря на это, метаанализ, проведенный Bolland и др., должен восприниматься серьезно, не как заключительное подтверждение, а как значимый критерий в вопросах безопасности.

Терапия витамином D

Обусловленные процессами старения снижение нейромышечного взаимодействия, функции и прочности кости, падения и периферические переломы костей имеют общие патогенетические механизмы. Остеопороз у людей старшего возраста характеризуется не только разобщением процессов костного ремоделирования, вызванным дефицитом половых гормонов, но и так называемой «соматопаузой» (снижение выработки инсулиноподобного фактора роста), а также недостатком витамина D, снижением синтеза D-гормона в почках и костях, уменьшением числа рецепторов к витамину D в тканях, а также их восприимчивости к витамину D. Следствием этого является повышение уровня паратиреоидного гормона с последующим ускорением костного обмена. С возрастом параллельно снижению прочности кости происходят потеря мышечной массы и мышечной силы (саркопения), нейромышечный дефицит, нарушения походки и стабильности при ходьбе. При этом важно то, что в отличие от мышечного дефицита, развивающегося вследствие снижения физической активности, в основе возрастной саркопии лежит уменьшение мышечных волокон II типа, снижение инсулиноподобного фактора роста, повышение уровня цитокинов. Определенную роль в развитии слабости проксимальных мышц играют также повышение уровня паратиреоидного гормона и снижение D-гормона. Рецепторы к D-гормону обнаружены в скелетных мышцах и нервах, через них осуществляется контроль над сокращением/расслаблением мышц путем влияния на процессы синтеза белков мышц и механизм ввода/вывода кальция [1].

Следовательно, есть основания предполагать, что витамин D будет эффективен в профилактике падений у пожилых людей.

Следует отметить, что традиционный фармакологический подход к лечению остеопороза концентрируется на повышении прочности костной ткани, тогда как нейромышечная функция и способность к балансировке остаются при этом за пределами интереса врача. Вместе с тем применяемые в настоящее время фармакологические методы повышения прочности костной ткани (бисфосфонаты, заместительная гормональная терапия, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов и др.) не влияют на риск падений. В связи с этим очевидна необходимость комбинированного подхода к предупреждению переломов.

Систематические обзоры и метаанализы свидетельствуют о том, что по крайней мере 15 % падений у пожилых людей потенциально предотвратимы [1]. Предупредить падения можно путем разнообразных вмешательств, направленных на тренировку мышц и устойчивости тела, а также переоценку медикаментозного лечения. Наибольшие доказательства эффективности получены в отношении упражнений, направленных на тренировку мышечной силы и устойчивости. Также имеются доказательства эффективности снижения количества и доз психотропных препаратов, а в популяциях высокого риска – оценка и модификация условий жизни пациента с целью уменьшения риска падения. Показана также эффективность оперативного лечения катаракты и установки искусственного водителя ритма (если имеются показания), различных стабилизаторов походки (трости, рамы для ходьбы и т. д.), а также использования приспособлений на обувь, уменьшающих скольжение. Все эти вмешательства можно использовать по отдельности и вместе. Пациентам с повышенным риском падения необходимо также рекомендовать отказ от курения, в случаях очень высокого риска – ношение протекторов бедра [1].

Доказательства

M. Pfeifer et al. (2000). Пожилые пациенты с дефицитом витамина D (содержанием в сыворотке крови < 50 МЕ) были рандомизированы на получение монотерапии препаратом кальция или кальция в сочетании с витамином D. Результатом комбинированной терапии было уменьшение на 43 % покачиваний при ходьбе, снижение частоты падений и доли пациентов, перенесших падение, через 1 год после лечения.

L. Flicker et al. (2005) провели 2-летнее многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с участием пациентов 60 интернатов для престарелых людей с особыми потребностями и 89 домов престарелых в Австралии (n = 625, средний возраст 83,4 года). Уровень содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у участников исследования составлял от 25 до 90 нмоль/л. Все участники принимали витамин D (эргокальциферол, первоначально в дозе 10 000 МЕ один раз в неделю, а затем – 1000 МЕ в сутки) и карбонат кальция (600 мг в сутки). Дополнительный прием витамина D был ассоциирован с коэффициентом количества падений 0,73.

H.A. Bischoff-Ferrari et al. (2004) при проведении метаанализа данных систематических обзоров литературы с 1960 по 2004 гг. были обнаружены данные пяти проведенных на высоком уровне двойных слепых рандомизированных исследований по оценке эффективности добавок витамина D в профилактике падений у лиц в возрасте старше 60 лет (W.C. Graafmans et al. 1996; M. Pfeifer, 2000; E.M. Gallagher et al., 2001; H.A. Bischoff et al., 2003; L. Dukas et al., 2004). Анализ объединенных данных (n = 1237) показал, что прием пациентами витамина D уменьшал общую частоту падений на 22 % (скорректированное отношение шансов 0,78) по сравнению с пациентами, получавшими препараты кальция или плацебо (число пролеченных больных на одного излеченного – 15). При включении в анализ еще пяти исследований с менее жесткими требованиями эффект уменьшился, но оставался достоверным.

При проведении анализа не выяснялось, был ли эффект выше у лиц с исходным дефицитом витамина D. Однако поскольку в популяции пожилых людей была выявлена столь высокая распространенность субоптимального уровня витамина D, а препараты витамина D являются недорогими и в целом благоприятно действуют на организм, авторы рекомендуют назначение таких добавок всем пожилым людям. Кроме того, результаты двух исследований в рамках метаанализа показали значительное снижение частоты падений при приеме препаратов витамина D в популяциях без исходного его дефицита. Это еще раз подтверждает пользу приема добавок всеми пожилыми людьми, особенно имеющими повышенный риск падения.

Базовые и дополнительные преимущества витамина D₃ в терапии полиморбидных больных

Прежде всего стоит привести известные факты, в соответствии с уровнем доказательности, что было сделано в работе Peterlik [1].

Оценка доказательств связи недостаточности витамина D с распространенными хроническими заболеваниями

А. Убедительные доказательства, полученные в многочисленных эпидемиологических (проспективных, одномоментных, ретроспективных) крупных когортных исследованиях, а также в интервенционных и экспериментальных исследованиях:

остеопороз;

рак (кишечника, молочной железы).

В. Доказательства высокого качества из > 3 наблюдательных исследований и/или интервенционных исследований:

рак (почек, предстательной железы, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря);

ходжкинские и неходжкинские лимфомы;

сердечно-сосудистые заболевания;

нервно-мышечные заболевания;

сахарный диабет I типа;

туберкулез;

гингивит;

периодонтальные заболевания, потеря зубов.

С. Новые доказательства, полученные в наблюдательных исследованиях:

артериальная гипертензия;

метаболический синдром;

сахарный диабет 2-го типа.

Д. Доказательства, полученные преимущественно в исследованиях с использованием моделей заболеваний человека у животных:

воспалительные заболевания кишечника;

рассеянный склероз.

Патогенетическое понимание роли витамина D в генезе соматической полиморбидности

У человека витамин D поступает из двух источников: он может синтезироваться в форме витамина D₃ (холекальциферол) в эпидермисе под воздействием солнечного ультрафиолетового излучения, а также усваиваться из продуктов питания и пищевых добавок, которые в некоторых странах могут содержать витамин D₂ (эргокальциферол). Обе эти формы витамина D поступают в печень, где превращаются в 25-гидроксивитамин D, или 25(OH)D (возможно лабораторно исследовать концентрацию у больного).

Термин 25(OH)D используется для обозначения суммы 25(OH)D₃ и 25(OH)D₂. Таким образом, плазменная концентрация данного метаболита отражает суммарное количество синтезированного в организме и поступившего с пищей витамина D, являясь надежным индикатором уровня витамина D у конкретного человека.

Превращение 25(OH)D₃ в наиболее активный метаболит, 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂D₃), катализируется **ферментом 25(OH)D-1 α -гидроксилазой**, который кодируется геном *CYP27B1* и содержится преимущественно в почках, но также и во многих других органах и тканях, включая нормальные и опухолевые клетки эпителия кожи, желудочно-кишечного тракта, мужских и женских половых органов, а также остеобласты и остеокласты, клетки сосудистой, центральной нервной и иммунной систем.

Наиболее активный метаболит витамина D (1,25(OH)₂D₃) связывается с высокоаффинным ядерным рецептором к витамину D (VDR), который регулирует экспрессию генов.

Интенсивность внутриклеточного синтеза этого метаболита в клетках зависит преимущественно от уровня 25(OH)D₃ в окружающих тканях и не связана с концентрацией 1,25(OH)₂D₃ в системном кровотоке [1].

Следовательно, при низкой сывороточной концентрации 25(OH)D активность 25(OH)D-1 α -гидроксилазы может быть недостаточной для поддержания тканевого уровня 1,25(OH)₂D₃, достаточного для эффективной регуляции аутокринных и паракринных функций, а также для роста и функционирования клеток. Это объясняет наличие отрицательной

связи с сывороточной концентрацией 25(OH)D у множества хронических заболеваний [1]. Было также продемонстрировано, что низкая сывороточная концентрация 25(OH)D является важным прогностическим фактором смертности от всех причин [1].

В понимании того, как уровень витамина D влияет на патогенез хронических заболеваний, важную роль играет тот факт, что большинство типов клеток синтезируют 25(OH)D-1 α -гидроксилазу.

Следовательно, при недостаточности витамина D нарушаются специфичные для отдельных клеток сигнальные пути, опосредованные 1,25(OH)₂D₃/VDR, которые необходимы для нормального функционирования клеток.

В частности, данный механизм был продемонстрирован для остеопороза и многих злокачественных опухолей, таких как колоректальный рак и рак молочной железы.

Низкая сывороточная концентрация 25(OH)D была описана в качестве факторов риска таких заболеваний, как артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет типа 2.

Кроме того, была установлена корреляция недостаточности витамина D с развитием сердечно-сосудистых симптомов, таких как стенокардия, коронарная недостаточность, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака и инсульт, а также с повышением смертности от хронических сердечно-сосудистых заболеваний.

Низкий уровень 25-(OH) – витамина D может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, хотя причинная взаимосвязь еще нуждается в уточнении в крупных интервенционных исследованиях.

Доказательства, подтверждающие наличие корреляции между дефицитом витамина D и заболеваниями миокарда, в настоящее время пересмотрены [1].

Кроме возможного прямого воздействия, ввиду наличия на кардиомиоцитах и других клетках сердечно-сосудистой системы [1] рецепторов к витамину D и альфа-1-гидроксилазе, витамин D оказывает значимое влияние на различные факторы кардиоваскулярного риска.

Исследования, проведенные на животных и в клинике, показали, что фармакологические дозы витамина D значительно снижают интенсивность воспаления [1], улучшают эндотелиальную функцию [1], снижают секрецию инсулина и повышают чувствительность тканей к нему [1]. Более того, по данным последнего пересмотра, содержание витамина D связано с развитием артериальной гипертензии [1].

Различные наблюдения свидетельствуют о том, что уровень 25-(OH) – витамина D ниже 15 нг/мл ассоциирован с чрезмерным риском сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с уровнем >30–40 нг/мл.

В рамках исследования Health Professionals Follow-up Study гнездным методом были отобраны 18 225 мужчин (возраст 40–75 лет, исходное отсутствие сердечно-сосудистой патологии). Установлено, что у лиц с концентрацией 25(OH) – витамина D \leq 15 нг/мл повышен риск инфаркта миокарда, по сравнению с уровнем \geq 30 нг/мл (ОР 2,42; 95 % ДИ 1,35–3,84) [1]. Даже мужчины с концентрацией 25-(OH) – витамина D 22,6–29,9 нг/мл имели повышенный риск (ОР 1,60; 95 % ДИ 1,10–2,32), по сравнению с уровнем \geq 30 нг/мл.

В групповом исследовании Framingham offspring Study концентрация 25(OH) – витамина D была измерена у 1739 испытуемых без предшествующей сердечной патологии. При среднем периоде наблюдения 5,4 года у лиц с артериальной гипертензией было отмечено 2-кратное повышение риска сердечно-сосудистых осложнений при уровне 25-(OH) – витамина D <15 нг/мл, по сравнению с уровнем \geq 15 нг/мл [1].

В проспективном исследовании The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study группа, состоящая из 3300 пациентов, была направлена на коронарографию с последующим

наблюдением в течение 7,7 года. Была выявлена сильная взаимосвязь между содержанием витамина D и различными сердечно-сосудистыми исходами, такими как смерть от сердечных причин [1], инсульт [1], сердечная недостаточность и внезапная коронарная смерть. Риск был ниже у пациентов с высоким уровнем 25-(ОН) – витамина D [1].

В перекрестном исследовании на 2722 пациентах была обнаружена повышенная распространенность гипертензии при содержании 25-(ОН) – витамина D <40 нг/мл. Отношение рисков составило 2,7 (1,4–5,2), 2,0 (1,4–5,2) и 1,3 (1,2–1,6) для концентрации 25-(ОН) – витамина D <15, 15–29 и 30–39 нг/мл соответственно, по сравнению с уровнем >40 нг/мл [1].

Обратная связь между содержанием 25-(ОН) – витамина D и наличием гипертензии в настоящее время подтверждена данными метаанализа 18 исследований [1]. Наличие разнообразных данных поднимает вопрос о том, может ли дополнительный прием витамина D препятствовать развитию гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений.

По данным метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований сделано заключение, что при исходном среднем уровне артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. наблюдается небольшое, но значимое снижение артериального давления [1].

Сравнительная терапия показаний для назначения препаратов для профилактики и лечения остеопороза

Анализируя универсальность лекарственного препарата, а также возможность использования по ЗАРЕГИСТРИРОВАННОМУ показанию: ПРОФИЛАКТИКА остеопороза (что позволяет не проводить денситометрию для решения вопроса о необходимости антирезорбтивной терапии), можно выделить золендронат и алендронат.

В целом фармакологическую коррекцию риска остеопоротических переломов можно представить в двух ключевых позициях:

1. Коррекция потери МПК (антирезорбтивные агенты).
2. Снижение риска падений (адекватная терапия ССЗ, в том числе хронической ишемии головного мозга, витамин D₃).

Таблица 17

Показания для назначения препаратов

Препарат	ПМО	ГК ОП	ОП у мужчин	Профилактика
Алендронат	+	+	+	+
Ибандронат	+			
Золендронат	+	+	+	+
Кальцитонин	+	+	+	
ЗГТ	+			+
ПТГ	+		+	
Ралоксифен	+			
Деносумаб	+	Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию		
Активного метаболит D	+	+	+	+

Трактовка: ПМО – постменопаузальный остеопороз; ГК ОП – глюкокортикоидный остеопороз

Задачи, которые ставит перед собой врач общей практики при планировании фармакологической коррекции риска остеопоротических переломов:

1. Использование доказанных препаратов (бисфосфонаты: алендронат, золендронат, деносумаб, стронция ранелат).

2. Повышение комплаентности (сокращение кратности приема и числа лекарственных препаратов, назначение полипилули – антирезорбтивный агент и витамин D₃).

3. Влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний (кардиопротективный эффект витамина D₃).

4. Снижение кардиоваскулярного риска (индивидуальное решение вопроса о необходимости назначения кальция).

Заключая вопросы лекарственной коррекции рисков остеопоротических переломов, следует признать универсальность и преимущества комбинированного препарата фосаванс форте (алендронат и витамин D₃ в дозе 5600 МЕ, что соответствует рекомендованной дозе – 800 МЕ в сутки) для выбора у пациентов с полиморбидными состояниями.

Также следует признать, что сам факт фармакологической коррекции риска переломов является одной из современных врачебных интервенций, снижающих общий кардиоваскулярный риск и риск развития острых смертельных осложнений ССЗ.

Фармакотерапия пациентов с сочетанием остеоартроза и остеопороза

Не вызывает сомнения роль дефицита кальция и витамина D (стероидный гормон – регулятор кальциевого гомеостаза) в развитии всех форм остеопороза. При этом известно о прогрессирующем снижении кишечной абсорбции витамина D и образования его в коже. Опубликованный метаанализ применения кальция и витамина D₃ (Ланцет, 09.2007), включавший 29 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом пациентов n=63 897, продемонстрировал снижение риска всех переломов на 12 % (0,88; 95 % ДИ 0,83–0,95; p=00004) и снижение потерь МПК на 0,54 % (0,35–0,73; p<0•0001) в бедре и на 1,19 % (0,76–1,61 %; p<0•0001) в позвоночнике.

В последние годы появились данные о том, что витамин D принимает участие в метаболизме не только костной, но хрящевой ткани. В частности, было показано, что витамин D стимулирует синтез протеогликана хондроцитами, модулирует активность металлопротеиназ, принимающих участие в разрушении хряща. Так, например, снижение уровня витамина D ассоциируется с увеличением активности металлопротеиназ, а нормальный уровень снижает активность этих ферментов *in vitro*. Таким образом, пониженный уровень витамина D может приводить к усилению продукции деструктивных ферментов и снижать синтез матричных протеогликанов, что в свою очередь приводит к потере хрящевой ткани.

Следует также подчеркнуть, что на ранней стадии остеоартрита витамин D-зависимое нарушение метаболизма хряща может сопровождаться ремоделированием и утолщением субхондральной костной ткани. Это приводит к снижению амортизационной способности субхондральной кости и ускорению дегенеративных изменений в хряще (1).

В исследованиях McAlidon T.E., Felson D.T., Zhang Y., et al. (1996) было выявлено трехкратное увеличение риска прогрессирования остеоартроза при снижении потребления витамина D с пищей и низком его уровне в сыворотке крови.

У женщин пожилого возраста с низким уровнем витамина D в сыворотке наблюдается 3-кратное увеличение частоты развития коксартроза (судя по сужению межсуставного пространства, но не образованию остеофитов), по сравнению с женщинами, имеющими нормальный уровень витамина D (20). Более того, недавно было высказано предположение о том, что потеря костной массы и дегенеративные изменения в позвоночнике – патогенетически взаимосвязанные процессы, имеющие общую тенденцию к прогрессированию с возрастом. Полагают, что дефицит кальция и витамина D приводит к увеличению синтеза ПТГ, что в свою очередь вызывает избыточное отложение кальция в суставном хряще.

Таким образом, рекомендации норм адекватного потребления витамина D в различных возрастных группах важны для профилактики не только остеопороза, но и остеоартроза. Очень эффективным комбинированным препаратом является кальций D₃ никомед форте. Фактически прием 1–2 таблеток данного препарата полностью покрывает рекомендуемую суточную потребность в этих веществах и абсолютно безопасно даже при длительном приеме.

Хотя снижение МПК является ведущим фактором, определяющим риск остеопоретических переломов, по данным клинических и эпидемиологических исследований, риск переломов костей скелета не всегда коррелирует со снижением МПК и способностью антиостеопоретических препаратов увеличивать МПК. Это позволило сформулировать концепцию о том, что в основе действия антиостеопоретических препаратов лежит их способность положительно влиять не только на «количества», но и «качество» костной ткани.

Рекомендации по фармакотерапии остеопороза

В первую очередь необходимо понимать, что ОП – проблема междисциплинарная. Поэтому диагностику и лечение остеопороза должен осуществлять врач практически любой специальности.

Немедикаментозные способы лечения являются обязательной составной частью профилактики больного с остеопорозом. Они включают образовательные программы, отказ от вредных привычек, физические упражнения (регулярная ходьба, плавание, упражнения из исходного положения стоя) и другую физическую нагрузку, по показаниям – ношение протекторов бедра.

При обнаружении переломов тел позвонков больным рекомендуется ношение корсета и ограничение сидения.

Образовательные программы по остеопорозу рекомендованы лицам как без, так и с остеопорозом, поскольку знания стимулируют пациентов к проведению профилактических и лечебных мероприятий и повышают комплайнс с врачом (уровень доказательности В).

Женщинам и мужчинам с низким индексом массы тела необходимо нормализовать массу тела.

Необходимо помнить, что начало фармакотерапии для профилактики и лечения ОП – это не безусловная гарантия предупреждения переломов. В первые годы фармакотерапии главная защита от переломов – предупреждение падений (уровень доказательности А).

Предупреждение падений – это в первую очередь фармакологическая коррекция энцефалопатии, стабилизация соматической патологии пациента (нормализация АД, нивелирование одышки, предупреждение ангинозных приступов, коррекция «перемежающейся» хромоты и т. п.).

Физическая активность/ отсутствие физической активности

Одно исследование по схеме «случай – контроль», два проспективных когортных исследования и один метаанализ наблюдательных исследований дают достаточно убедительные доказательства того, что как среди женщин, так и среди мужчин отсутствие физической активности является фактором риска остеопороза и переломов

Обзор 18 рандомизированных контролируемых испытаний по базе данных Кокрейна позволил сделать вывод о том, что эффективным способом увеличения плотности костной ткани в позвоночнике и костях тазобедренного сустава у женщин в постменопаузе является ходьба. Также было установлено, что для увеличения плотности костной ткани позвоночника и запястья у женщин в постменопаузе полезны занятия аэробикой и упражнения по ношению и сопротивлению действию тяжестей.

Базовыми препаратами в профилактике и лечении всех форм ОП и остеопений является назначение препаратов кальция и витамина D₃. В большинстве случаев предпочтительней назначение и кальция и витамина D₃, исключение составляют пациенты с нарушенной функцией почек. В этой ситуации нарушенный кальциевый обмен обусловлен именно дефицитом витамина D, а у пациентов отмечается гиперкальциемия. В соответствии с рекомендациями FDA, американского фонда остеопороза, предпочтение отдается препаратам альфакальцидола (эталфа, и т. п.).

Учитывая, что фармакотерапия ОП и остеопении, как правило, добавляется к терапии ССЗ, ХОБЛ и другим препаратам для коррекции соматической патологии необходимо принимать меры к повышению компланса с пациентом (назначение меньшего количества лекарств, лекарств с «редким» приемом, удобные лекарственные формы и т. д.). В этой связи рекомендуется назначение комбинированных препаратов кальция и витамина D (кальцемин, витрум кальций+витамин D₃, кальций D₃ никомед форте, витрум остеомаг и т. д.).

Отсутствие возможности повсеместного выполнения денситометрии диктует необходимость обязательного выполнения следующих тактических приемов (табл. 18).

Таблица 18

Тактика ведения пациента при подозрении на остеопороз

Категория вероятности остеопороза	Клинические маркеры	Тактика ведения
Выделение лиц с несомненным остеопорозом	<ol style="list-style-type: none"> 1. Наличие атравматических переломов в анамнезе и/или 2. Наличие рентгенологических и клинических признаков деформации позвонков 3. Рентгенологические признаки остеопороза 4. Лица старше 65 лет со снижением роста или грудным кифозом 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Обучение в школе остеопороза. 2. Корсеты, протекторы бедра. 3. При болях в спине ограничение времени в положение сидя. 4. Комбинированные препараты кальция с витамином D₃ и антирезорбтивные препараты.

<p>Выделение лиц с вероятным остеопорозом</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Снижение роста, кифоз грудного отдела позвоночника 2. Лица, длительно принимающие глюкокортикостероиды 3. Комбинация нескольких факторов риска в возрасте старше 50 лет 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Обучение в школе остеопороза. 2. Корсеты, протекторы бедра. 3. При болях в спине ограничение времени в положении сидя. 4. Комбинированные препараты кальция с витамином D₃ и антирезорбтивные препараты.
<p>Выделение лиц с вероятным остеопорозом и высоким риском падений</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты с факторами риска в сочетании с энцефалопатией, головокружением, психическими заболеваниями, одинокие и немощные пациенты старческого возраста, неврологические заболевания, тяжелые ССЗ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Обучение в школе остеопороза. 2. Корсеты, протекторы бедра. 3. При болях в спине ограничение времени в положении сидя. 4. Комбинированные препараты кальция с витамином D₃ и антирезорбтивные препараты.
<p>Выделение лиц с высоким риском развития остеопороза</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Наличие хотя бы одного фактора риска остеопороза. 2. Наличие соматической или другой патологии, потенциально опасной для развития остеопороза. 3. Гипогонадизм (в том числе женщины в менопаузе). 4. Недостаточное потребление кальция. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Обучение в школе остеопороза. 2. Протекторы бедра. 3. Комбинированные препараты кальция с витамином D₃.

При подтвержденном ОП: при костной денситометрии Т-критерий (показатель, демонстрирующий отклонение МПК от нормы при пике костной массы) менее (-2,5) стандартных отклонений; наличие атравматических переломов, компрессионных переломов позвонков, даже при более высоких значениях Т-критерия; у пациентов, принимающих стероиды, при значении Т-критерия менее (-1,5) стандартного отклонения – необходимо назначение антирезорбтивных препаратов.

Препаратами первой линии для лечения ОП на сегодняшний день являются бисфосфонаты (уровень доказательности А), поскольку в проведенных РКИ препараты этой группы, в большей степени, чем другие группы антирезорбтивных средств, предотвращали новые и повторные переломы.

Практический врач имеет выбор между тремя основными препаратами группы бисфосфонатов: алендронат (фосамакс), ибандронат (бонвива), золендронат (акласта). Данные лекарственные средства отличаются преимущественно антирезорбтивным потенциалом, что отражается на частоте их назначения. Так, алендронат в дозе 70 мг предназначен для назначения – 1 раз в неделю, ибандронат в дозе 150 мг – 1 раз в месяц, золендронат 5 мг – 1 раз в год. Следует упомянуть, что контролируемые исследования для алендроната проведены у разных групп пациентов, при разных формах ОП, тогда как для ибандроната и золендроната – лишь для лечения постменопаузального ОП (у акласты для старшей возрастной группы).

«Редкий» прием бисфосфонатов, бесспорно, повышает комплаенс пациентов.

В планировании фармакотерапии ОП очень выгодным у пациентов с болевым синдромом в спине, особенно при острых компрессионных переломах позвонков, является выраженный обезболивающий эффект кальцитонина. В данных случаях можно говорить о преимуществе назначения в первой линии терапии именно кальцитонина. Отметим, что Кальцитонин входит в список льготных лекарственных средств.

Полусинтетический кальцитонин лососевых рыб имеет хорошую доказательную базу при многих формах ОП. В ряде исследований, включающих оценку «качества» костной ткани, кальцитонин продемонстрировал значительное улучшение данного параметра, что делает возможным предположение о влиянии кальцитонина не только на процесс резорбции костной ткани.

В РКИ переносимость кальцитонина в виде назального спрея сопоставима с плацебо, т. е. при применении данного препарата редко наблюдаются побочные эффекты. Тогда как при применении бисфосфонатов (результаты РКИ BONE и FIT) побочные эффекты в виде эзофагитов и пр. отмечались в 20–40 % случаев, требующих отмены препаратов.

К тому же бисфосфонаты – лекарственные средства, выведение которых практически полностью осуществляется через почки, что ограничивает их прием у пациентов с почечной недостаточностью (тяжелые нарушения функций почек).

Таким образом, при непереносимости бисфосфонатов ХПН со значительным нарушением функций почек предпочтение также следует отдавать кальцитонину.

Высокую эффективность в предотвращении новых и повторных переломов в исследованиях SOTI и TROPIS при постменопаузальном ОП продемонстрировал стронция ренелат. Его назначение также выгодно с экономической точки зрения. В последних РКИ продемонстрировано многоплановое воздействие стронция на костное ремоделирование, включающее потенциал, стимулирующий костеобразование.

При наличии симптомов патологического течения менопаузы (вазомоторные, повышение АД и т. д.) необходимо обсудить вопрос заместительной гормональной терапии. Следует помнить, что решение о назначении препаратов ЗГТ может принять только гинекологи после соответствующего обследования.

У мужчин с клиническими симптомами андропаузы (в первую очередь, эректильная дисфункция и т. д.) большим потенциалом в лечении остеопороза обладает комбинированная терапия антирезорбтивными препаратами и препаратами тестостерона. Наиболее удобным сегодня является тестостерон ундеканоат (Небидо) с хорошей доказательной базой, в том числе в отношении предотвращения потери МПК, инъекции которого осуществляются лишь 1 раз в 3 месяца. Для назначения препаратов тестостерона необходимы консультация уролога и исследование простатспецифического антигена (PSA) для исключения пациентов с риском рака простаты. Возрастом для наиболее безопасного назначения препаратов тестостерона сегодня является возраст 55 лет.

Современная роль фторидов в фармакотерапии ОП достаточно скромная. Препараты данной группы не могут использоваться в качестве первой линии терапии и монотерапии. Их назначение целесообразно при недостаточной эффективности антирезорбтивных препаратов.

Мониторинг терапии остеопороза в первую очередь ориентирован на случаи новых и повторных переломов.

Однако для предварительных оценок целесообразно использовать показатели денситометрии и маркеров костного ремоделирования.

Костная денситометрия проводится 1 раз в год. Это достаточно инертный метод исследования.

Динамика течения остеопороза (имеет значение как для принятия решений о дальнейшей терапии, так и для заключений при направлении на экспертизу нетрудоспособности) может быть следующей: положительная динамика – устанавливается при повышении МПК более чем 2–3 % за год при отсутствии новых переломов; стабильная – при отсутствии новых переломов костей, но не выявляется повышение МПК или ее снижение; прогрессирование определяется при возникновении новых переломов за период лечения и/или при снижении МПК более чем на 3 % за год (оценка по процентному значению Т-критерия).

При оценке маркеров костного ремоделирования необходимо снижение значений маркеров резорбции (Cross Laps и т. д.), прирост маркеров новообразования (костная фракция щелочной фосфатазы, остеокальцин и т. д.).

Список литературы

- A.E. Каратеев.* Лечение бисфосфонатами и патология пищевода. Современная ревматология. 2010. № 3: 72–78.
- О.М. Лесняк.* Падения как важная составная часть проблемы переломов у пожилых людей // РМЖ 04 августа 2008 г. № 17. С. 1142–1147.
- Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том 1 / Под ред. Д.В. Рейхарта. М.: Литтерра, 2007. 256 с. (серия «Осложнения фармакотерапии»).
- Abrahamsen B.* More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med.* Apr 23, 2009. 360(17): 1789.
- Abrahamsen B., Eiken P., Brixen K.* Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates // *J. Internal Medicine.* 2009. Vol. 265. P. 581–592.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws // American Association of oral and maxillofacial surgeons. American Association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws // *J. Oral Maxillofac Surg.* 2007. Vol. 65. P. 369–376.
- Anderson P.H., O’Loughlin P.D., May B.K., Morris H.A.* Modulation of CYP27B1 and CYP24 mRNA expression in bone is independent of circulating 1,25(OH)2D3 levels. *Bone* 2005, 36, 654–662.
- Baroutsou B., Babiolakis D., Stamatiadou A.* et al. Patient compliance and preference of alendronate once weekly administration in comparison with daily regimens for osteoporotic postmenopausal women // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. V. 63 (Suppl. 1). P. 455 (SATO240).
- Bhandari S.K., Pashayan S., Liu I.L., Rasgon S.A., Kujubu D.A., Tom T.Y., Sim J.J.* (2011) 25-Hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 13: 170–177.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A., Cosman F., Lakatos P., Leung P.C.* et al. Once-Yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *New England J. Medicine.* 2007. Vol. 356. P. 1809–1822.
- Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A., Levis S., Quandt S.A., Satterfield S., Wallace R.B., Bauer D.C., Palermo L., Wehren L.E., Lombardi A., Santora A.C., Cummings S.R., 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): 2927–38.
- Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A., Grey A., MacLennan G.S., Gamble G.D., Reid I.R.* (2010) Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: metaanalysis. *BMJ.* 341: c3691.
- Bolland M.J., Barber P.A., Doughty R.N., Mason B., Horne A., Ames R., Gamble G.D., Grey A., Reid I.R.* (2008) Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ.* 336: 262–266.
- Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C., Wolk A.* (2011) Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a metaanalysis. *J Hypertens* 29: 636–645.
- Burr D.B., Diab T., Koivunemi A., Koivunemi M., Allen M.R.* Effects of 1 to 3 years’ treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk. *J Orthop Res.* 2009. Oct. 27(10): 1288–92.
- Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A., Felsenberg D., Huss H., Gibrade J., Schimmer R.C., Delmas P.D.* Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *J. Bone and Mineral Research.* 2004. Vol. 19. P. 1241–1249.

Cramer J., Amonkar M.M., Hebborn A. et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. V. 21. P. 1453–1460.

Cross H.S., Kallay, E. Regulation of the colonic vitamin D system for prevention of tumor progression: an update. *Future Oncol.* 2009, 5, 493–507.

Cryer B., Miller P., Petruschke R.A., Chen E., Geba G.P., Papp A.E. 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): 599–607.

Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B., Kinkeldei J., Boehm B.O., Weihrauch G., Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* 2008, 168, 1340–1349.

Emkey R., Koltun W., Beusterien K. et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO) // *Curr Med Res Opin.* 2005. 21(12): 1895–1903.

Felsenberg D., Hoffmeister B., Amling M., Seibel M.J., Fratzl P. Kiefemekrosen nach hoch dosierter bisphosphonattherapie // *Dtsch Arztebl.* 2006. Vol. 103. P. 3078–3081.

Foley R.N., Collins A.J., Ishani A., Kalra P.A. (2008) Calciumphosphate levels and cardiovascular disease in communitydwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 156: 556–563;!!!
Vestergaard P., Mollerup C.L., Frokjaer V.G., Christiansen P., Blichert-Toft M., Mosekilde L. (2003) Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 27: 216–222.

Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. (2008) 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 168:1174–1180.

Graham D. What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. *Dig Dis Sci.* 2002. 47(8): 1665–78.

Halkin H., Dushenat M., Silverman B. et al. Brand versus generic alendronate: gastrointestinal effects measured by resource utilization. *Ann Pharmacother.* 2007. 41(1): 29–34.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021817s003lbl.pdf

<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2474-10-113.pdf>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/>

[SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150837.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150837.htm)

[http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079352.htm)

[SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079352.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079352.htm)

Ing-Lorenzini K., Desmeules J., Plachta O., Suva D., Dayer P., Peter R. Low-energy femoral fractures associated with the longterm use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital // *Drug Saf.* 2009. Vol. 32. P. 775–785.

Jackson R.D., LaCroix A.Z., Gass M. et al. (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 354:669–683; Hsia J., Heiss G., Ren H. et al. (2007) Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 115: 846–854.

Janja Zupan, Radko Komadina, Janja Marc. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues // *J Biomed Sci.* 2012; 19(1): 28. Published online 2012 March 1.

Jarvinen T.L.N., Sievanen H., Khan K.M., Heinonen A., Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ.* 2008. 336: 124–126.

Kendler D., Kung A.W., Fuleihan Gel H. et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate // *Maturitas.* 2004. V. 48. P. 243–251.

Lampropoulos, C. E. et al. Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular disease? // *Nat. Rev. Rheumatol.* advance online publication 14 August 2012.

Lawson M.A., Xia Z., Barnett B.L., Triffitt J.T., Phipps R.J., Dunford J.E., Locklin R.M., Ebetino F.H., Russell R.G. Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite // *J. Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009. Vol. 92B. P. 149–155.

Leung S., Ashar B.H., Miller R.G. Bisphosphonate-associated scleritis: a case report and review // *South Med.* 2005. Vol. 98. P. 733–735.

Lewis J.R., Calver J., Zhu K., Flicker L., Prince R.L. (2011) Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4,5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 26: 35–41.

Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C., Hyldstrup L., Recknor C., Nordsletten L., Moore K.A. et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture // *New England J. Medicine.* 2007. Vol. 357. P. 1799–1809.

MacLean C., Newberry S., Maglione M., McMahon M., Ranganath V., Suttarp M., Mojica W., Timmer M., Alexander A., McNamara M., Desai S.B., Zhou A., Chen S., Carter J., Tringale C., Valentine D., Johnson B., Grossman J. 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): 197–213.

Mak A. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2009, 10: 113.

Martin Fortin, Moira Stewart, Marie-Eve Poitras, José Almirall, Heather Maddocks. Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity: Toward a More Uniform Methodology // *Ann Fam Med* March/April 2012 vol. 10 no. 2 142–151.

Mavrokokki T., Cheng A., Stein B., Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia // *J. Oral Maxillofac Surg.* 2007. Vol. 65. P. 415–423.

Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J., Henneman Z., Gulde S., Wu W., Mangood A., Russell R.G., Ebetino F.H. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite // *Bone.* 2006. Vol. 38. P. 617–627.

Oliver D., Connelly J.B., Victor C.R., Shaw F.E., Whitehead A., Genc Y. et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2007, 334: 82.

Pazians M., Blumentals W.A., Miller P.D. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker // *Osteoporosis International.* 2008. Vol. 19. P. 773–779.

Peterlik M., Cross H.S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009.

Pilz S., Dobnig H., Fischer J.E., Wellnitz B., Seelhorst U., Boehm B.O., Marz W. (2008) Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 39:2611–2613.

Pilz S., Marz W., Wellnitz B., Seelhorst U., Fahrleitner-Pammer A., Dimai H.P., Boehm B.O., Dobnig H. (2008) Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3927–3935.

Pilz S., Tomaschitz A., Drechsler C., Dekker J.M., Marz W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. // *Mol Nutr Food, 2010, Res* 54:1103–1113.

Pilz S., Tomaschitz A., Ritz E., Pieber T.R. (2009) Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 6: 621–630.

Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. (2007) The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2017–2029.

Recker R., Ensrud K., Diem S. et al. Normal bone histomorphometry and 3D microarchitecture after 10 years alendronate treatment of postmenopausal women // J. Bone Miner. Res. 2004; 19:45.

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): 6–16.

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): 231–7.

Reid I.R., Schooler B.A., Hannan S.F., Ibbertson H.K. (1986) The acute biochemical effects of four proprietary calcium preparations. Aust N Z J Med 16: 193–197.

Rodan G., Reszka A., Golub E., Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment // Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20(8): 1291–1300.

Russell R.G., Watts N.B., Ebtino F.H., Rogers M.J. Mechanisms of actions of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy // Osteoporosis International. 2008. Vol. 19.P. 733–759.

Schleithoff S.S., Zittermann A., Tenderich G., Berthold H.K., Stehle P., Koerfer R. (2006) Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. 83: 754–759.

Shaheen N.J. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. N Engl J Med. Apr 23, 2009. 360(17): 1790–1791.

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, cross-over study // Clin. Ther. 2002. V. 24. P. 1871–1886.

Siris E.S., Oster M.W., Bilezikian J.P. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. N Engl J Med. Apr 23, 2009. 360(17): 1791.

Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N., et al. Compliance with osteoporosis medications. Arch Intern Med. 2005. 165: 2414–2419.

Solomon D.H., Patrick A., Brookhart M.A. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. N Engl J Med. Apr 23, 2009. 360(17): 1789–1790.

Sook-Bin W., Hellstein J.W., Kalmar J.R. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws // Ann Intern Med. 2006. Vol. 144. P. 753–761.

Sorensen H.T., Christensen S., Mehnert F., Pedersen L., Chapurlat R.D., Cummings S.R., Baron J.A. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study // BMJ. 2008. Vol. 336. P. 813–816.

Sugden J.A., Davies J.I., Witham M.D., Morris A.D., Struthers A.D. (2008) Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. Diabet Med 25:320–325.

Tishkoff D.X., Nibbelink K.A., Holmberg K.H., Dandu L., Simpson R.U. (2008) Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. Endocrinology. 149: 558–564.

Valean S., Petrescu M., Catinean A. et al. Pill esophagitis. Rom J Gastroenterol. 2005. 14(2): 159–63.

Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Wolf M., Vasan R.S. (2008) Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 117: 503–511; Autier P., Gandini S. (2007) Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 167: 1730–1737.

Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Wolf M., Vasan R.S. (2008) Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 117: 503–511.

Witham M.D., Nadir M.A., Struthers A.D. (2009) Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 27: 1948–1954.

Wysowski D.K. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med.* Jan 1, 2009. 360(1): 89–90.

Xiao Q., Murphy R.A., Houston D.K., Harris T.B., Chow W., Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med.* 2013; 1–8.

Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., Soen S., Taguchi A., Toyosawa S., Nagata T., Urade M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese society of periodontology, Japanese society for oral and maxillofacial radiology, and Japanese society of oral and maxillofacial surgeons // *J. Bone Miner Metab*, published online 24.03.2010 DOI 10.1007/s00774-010-0162-7.