

УДК 616.71-007.234

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ И  
КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
(КРАТКИЙ ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Е.А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт,  
г. Тула, ул. Болдина, 128

**Аннотация:** Целевая группа терапии остеопороза – пожилые пациенты со множественной коморбидностью. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики в геронтологии должны учитываться при подборе лекарственного средства. При выборе фармпрепарата необходимо учитывать пол, наличие гипоестрогенеза, патологического климактерия у женщин, заболевания пищеварительной системы и сосудов. В современных условиях рациональной является индивидуализация фармакотерапии остеопороза. Выбор современных эффективных лекарственных препаратов остается за врачом.

**Ключевые слова:** постменопаузальный остеопороз, кальцитонин, бисфосфонаты, ранелат стронция, эстрогены, активные метаболиты витамина Д, соли кальция.

THE RATIONAL APPROACH TO CHOICE OF PHARMACOTHERAPY AT  
THE OSTEOPOROSIS AND THE COMORBIDE DISEASES

E.A. BELYAEVA

Tula State University, Medical Institute  
Tula, str. Boldina, 128

**Abstract:** The important group of the patients for osteoporosis therapy is the patients getting in years with multiple comorbidity. The features of pharmacodynamics and pharmacokinety in gerontology can be take account of the choice of medicaments, to wit: sex, presence of hypoestrogenesy and pathological menopause, diseases of digestive system and vessels. In modern condition the individualization of pharmacotherapy at the osteoporosis is the rational approach, the choice of effective medicaments depends on a doctor.

**Key words:** postmenopause osteoporosis, calcitonin, bysphosphonate, ranelate strontium, estrogene, active metabolites of D vitamine, calcium salt.

Когда мы говорим о терапии *постменопаузального остеопороза* (ОП) необходимо представлять целевую группу, которой адресована фармакотерапия: это лица женского пола старше 50 лет, то есть пациентки в раннем и позднем постменопаузальном периоде.

К терапии ОП можно применить рекомендации по проведению фармакотерапии у пациентов пожилого возраста [2, 10, 11]:

- назначение лекарственных средств, эффективность и безопасность которых доказана в контролируемых исследованиях;
- максимально возможное уменьшение количества одновременно назначаемых лекарств;
- индивидуализация фармакотерапии;
- преимущественное использование пероральных препаратов с простым механизмом дозирования;
- предпочтительное использование лекарственных форм с кратностью приема 1-2 раза в день;
- использование лекарственных препаратов с минимальным негативным влиянием на физическую, психическую и социальную активность пациентов.

Длительность, высокая стоимость и неочевидность результатов лечения для пациента в короткий отрезок времени предполагают высокий уровень мотивации для проведения фармакотерапии. Ответственность за мотивацию полностью возлагается на врача специалиста по остеопорозу.

**Основная целевая группа** для лечения ОП – лица пожилого и старческого возраста преимущественно женского пола. Эта группа крайне неоднородна по соматическому и психологическому статусу. Возрастные и половые особенности важны для выбора средств терапии, так как терапия ОП является длительной до 3-5 и более лет. При терапии ОП необходимо учитывать особенности возрастных реакций на препарат, фармакодинамики и фармакокинетики [2]. Изменения во всасывании, распределении и метаболизме лекарственных средств связаны с возрастными нарушениями органов и систем (ЖКТ, почек и др.). В частности, в пожилом возрасте возможно развитие атрофического гастрита, повышение рН в желудке, изменения моторной функции желудка, следствием чего является замедление опорожнения желудка и нарушение всасывания. Это приводит к снижению биодоступности лекарственных средств. Также с увеличением возраста изменяется функция печени, вследствие снижения кровотока уменьшения синтетической функции (снижение продукции альбуминов) и снижение активности ферментных систем, в частности системы цитохрома Р-450. Уменьшение альбуминов в крови влияет на связывание лекарственных препаратов с белками. Активность метаболизирующих ферментов связана с биотрансформацией лекарственных препаратов, при снижении ак-

тивности ферментов происходит нарушение процессов активации и дезактивации, реакций конъюгации, что повышает риск побочных эффектов терапии [2,10]. Также в пожилом возрасте нарушаются процессы выведения лекарственных препаратов через почки, что может приводить к неравномерному повышению концентрации препаратов в крови. Скорость кровотока в почках у большинства пожилых лиц снижена на 30-40 %. В возрасте старше 65 лет уменьшается клубочковая фильтрация на 30 % за счет снижения количества функционирующих клубочков [2].

Важной особенностью фармакотерапии пожилых пациентов является оправданная полипрагмазия вследствие наличия сочетанной патологии сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной, нервной систем, суставов, ЖКТ и др. Сочетание множества лекарственных препаратов изменяют фармакодинамику, фармакокинетику и фармакологические эффекты каждого из них. Это может приводить к увеличению токсических эффектов препаратов и уменьшать их эффективность. У больных с ОП прогностически особенно важно наличие нарушений координационных и двигательных функций, которые могут усугубляться гипотензивными препаратами (постуральная гипотензия), снотворными и антидепрессантами [1].

Особенности целевых групп для лечения ОП диктуют общие подходы к фармакотерапии, среди которых важнейшими являются индивидуализация назначений, использование препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью во всех возрастных группах, преимущественное использование пероральных лекарств с простым режимом дозирования (для исключения случайной передозировки) и малой (1-2 раза в день) кратностью приема, максимальное уменьшение одновременно назначаемых средств. Необходима регулярная коррекция терапии. Еще одной важной особенностью терапии ОП является то, что пациенты принимают препарат в амбулаторных условиях и контроль за приемом лекарственного препарата затруднен. В этой связи очень важным моментом является создание мотивации для лечения, которая проистекает из осведомленности больного о характере заболевания, осложнениях и возможностях фармакотерапии по предотвращению их и сохранению физической активности и привычного качества жизни.

Фармакотерапия ОП является сложной задачей в связи с необходимостью учитывать применение лекарственных препаратов по поводу коморбидной патологии, подбора оптимального режима дозирования и необходимостью регулярного контроля для своевременной замены препарата [1,11].

Для *заместительной гормональной терапии* (ЗГТ) используются препараты, созданные на основе соответствующих природных гормонов или их синтетические аналоги и производные, которые должны возмещать недостаток природных эстрогенов, связанный с инволютивными процессами в периоды пре- и постменопаузы. Патогенетическим обоснованием их применения при ОП является тот факт, что эстрогены осуществляют функции системных регуляторов клеточных и биохимических процессов в костной ткани. Фармакологические эффекты эстрогенов в костной ткани реализуются за счет связывания со специфическими рецепторами. В качестве ЗГТ используются эстрогенные и эстроген-гестагенные препараты [7].

Дефицит эстрогенов рассматривается в качестве одного из основных механизмов патогенеза постменопаузального ОП. Известно, что на тканевом уровне эстрогены тормозят как костную резорбцию так и костеобразование, а на органном поддерживают баланс костного ремоделирования и обеспечивают поддержание МПК. Ранее считалось, что действие эстрогенов на кость носит опосредованный характер и реализуется через кальцитропные гормоны. Но в 1988 г. Riggs смог установить наличие эстрогенных рецепторов в *человеческих остеообластах* (ОБ). Позднее были обнаружены рецепторы к прогестерону и эстрогенам в остеокластах (ОК) [7, 19]. Сегодня известно, что эстрогены воздействуют на процессы пролиферации и дифференцировки ОБ и ОК. Причем воздействие на ОК может заключаться как в непосредственном снижении их резорбирующей активности, так и в опосредованном, реализуемом через синтезируемые в ОБ цитокины, оказывающие в разных условиях стимулирующее или ингибирующее действие на ОК. Эффект эстрогенов на ОБ также связан с образованием биоактивных веществ, вызывающих снижение дифференцировки общих предшественников ОК и связанное с этим уменьшение ОК в участках резорбции [19]. Под влиянием эстрогенов в ОБ снижается также секреция фактора некроза опухоли и интерлейкина-6, усиливающих резорбтивную активность ОК, снижается образование и других ОК-стимулирующих факторов. В результате падает активность ОК и укорачивается продолжительность их жизни за счет апоптоза [5, 19].

В ОБ эстрогены активируют синтез матричных белков. Это приводит к повышению массы трабекулярной кости [5, 7]. Кроме того, эстрогены являются физиологическими регуляторами фермента альфа-гидроксилазы в почках, осуществляющей преобразование неактивной формы витамина D в активную форму, что способствует нормализации кальциевого обмена [19].

Действие синтетических гестагенов не ассоциируется со снижением костной резорбции, а связано со стимуляцией костного формирования [7]. Добавление прогестерона в клеточные культуры в эксперименте сопровождается повышением количества ОБ, увеличением синтеза ДНК и повышением уровня ОЦФ, что свидетельствует об активизации остеогенеза. Таким образом, эстрогены и гестагены формируют положительный баланс костного ремоделирования.

К монокомпонентным эстрогенным препаратам относятся дермомерин, дивигель, климакса, содержащие эстрадиол, горноплекс, премарин (конъюгированные эстрогены) и др. Эстроген-гестагенные препараты: гинодиан-депо, дивина, климен, климонорм, клиогест и др. [7].

Преимуществами терапии эстрогенами являются предотвращение потерь костной массы и даже некоторое ее увеличение, снижение частоты переломов костей, уменьшение или исчезновение других симптомов климактерия, снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера.

Негативными сторонами терапии являются прекращение положительного воздействия на костную ткань после отмены препаратов, большой спектр противопоказаний, риск развития гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах (как правило, при проведении непрерывной терапии более 10 лет). При длительном их применении риск рака молочной железы возрастает на 30-50 % [11].

Проведение ЗГТ противопоказано при наличии гормоночувствительных опухолей молочных желез или матки, при маточных кровотечениях неясной этиологии, опухолях яичников, тромбозе глубоких вен и тромбэмболиях различной локализации, в том числе при тромбэмболических заболеваниях в анамнезе, выраженных нарушениях функции печени, гемоглобинопатиях, порфиринурии, менингиоме (противопоказаны гестагены), а также при беременности [7].

Эстроген-гестагенные препараты с осторожностью назначают пациенткам с артериальной гипертонией, эпилепсией, мигренью, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, хронической сердечной недостаточностью. В процессе проведения длительной заместительной гормональной терапии необходимы ежегодные консультации гинеколога с проведением кольпоскопии, онкоцитологии, УЗИ внутренних половых органов, маммографии.

Прием препаратов ЗГТ необходимо прекратить за 1-1,5 месяца до проведения плановых оперативных вмешательств. Лечение препаратами ЗГТ следует немедленно прекратить при тромбозе глубоких вен, тромбэмболических заболеваниях другой локализации, появлении желтухи, усилении мигренеподобных головных болей, внезапном нарушении зрения, значительном повышении АД.

В основу создания *селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов* (СМЭР) легли данные о существовании нескольких подтипов рецепторов эстрогенов в разных органах [1]. В клинической практике применяется нестероидное вещество ралоксифен, реализующий свои клинические эффекты за счет связывания с рецепторами к эстрогенам. Связывание ралоксифена с рецепторами для эстрогенов вызывает избирательную экспрессию эстроген-регулируемых генов в разных тканях. В качестве мишени для действия ралоксифена в костной ткани рассматривается белок-промоутер цитокина ТФР- $\beta$ 3, который ингибирует образование ОК и способствует их апоптозу [19]. Обладают антиэстрогенным действием на матку и молочные железы и эстрогеноподобным на костную и сердечно-сосудистую системы. Способны снижать стимулятор костной резорбции интерлейкин-6 и повышать синтез трансформирующего фактора роста- $\beta$ , сокращающего жизненный цикл остеокластов [1, 5].

К СМЭР II поколения относятся ралоксифен, кеоксифен, дролоксифен. Они имеют лучшую селективность по сравнению с тамоксифеном. В клинических исследованиях показано достоверное снижение риска позвоночных переломов при приеме ралоксифена в течение 3 лет на 44 % по сравнению с плацебо [1].

История применения кальцитонинов насчитывает более 30 лет. Наибольшее распространение получил кальцитонин лосося – миакальцик. Синтетический кальцитонин создан на основе природного кальцитотропного гормона щитовидной железы, поэтому фармакологические свойства его аналогичны природному гормону. В физиологических условиях на эндогенную секрецию кальцитонина оказывает влияние уровень ионизированного кальция, половых гормонов и паратгормона в сыворотке крови, а также возраст. Низкое поступление Са в организм вызывает снижение продукции кальцитонина. Базальная продукция кальцитонина снижается с возрастом [16]. У женщин уровень этого гормона в 1,5-2 раза ниже, чем у мужчин, эти различия становятся еще более выраженными в постменопаузе [16]. Функции кальцитонина реализуются на уровне разных органов и систем организма. Кальцитонин защищает скелет от декальцификации, снижает остеолитическое действие ОК, способствует костеобразованию, защищает сосудистую стенку от кальцификации, регулирует экскрецию электролитов и воды, способствует образованию активного метаболита витамина D в почках, оказывает тормозящий эффект на эндокринную и экзокринную секрецию в ЖКТ [16]. Также известно об опосредованном участии кальцитонина в секреции гормона роста пролактина. Обезболивающее действие кальцитонина обусловлено участием в передаче ноцицептивных импульсов на уровне ЦНС и влиянием на секрецию биоактивных веществ [26].

Основным фармакологическим эффектом синтетического кальцитонина является ингибирование резорбции кости. Почти сразу после применения кальцитонина отмечается сморщивание ОК, утрата ими щеточной каймы, снижение подвижности и резорбирующей активности, а также в дальнейшем уменьшение количества этих клеток [16]. Собственный обезболивающий эффект кальцитонина связан с его неромодулирующим действием, реализующемся в гипофизарной области ЦНС. Имеются сведения об умеренном противовоспалительном и антигистаминном действии кальцитонина. Его гипокальцемическая активность выражается в МЕ. За 1 МЕ принимается количество гормона, вызывающее при в/в введении натошак крысам массой тела 150 г снижение Са в сыворотке крови на 10 % [16]. 1 МЕ соответствует 0,2 мкг чистого синтетического кальцитонина лосося. При парентеральном введении биодоступность кальцитонина составляет 70 %. Выводится он преимущественно с мочой в виде метаболитов – 95 %. Под влиянием кальцитонина происходит небольшое повышение МПК, но отмечается снижение частоты преимущественно вертебральных переломов. Результаты большинства рандомизированных исследований показывают, что применение интраназальной

формы кальцитонина в дозе 200 МЕ в течение 3-5 лет приводит к увеличению МПК на 1-3 % от исходного уровня, по сравнению с потерей 3-6 % за тот же период в контрольной группе [1].

Наиболее отчетливо терапевтический эффект проявляется при постменопаузальном ОП [16]. Имеются сведения о статистически достоверном снижении болевого и астеноневротического синдрома уже после первого месяца лечения кальцитонином лососа [1]. Для лекарственных форм кальцитонина известен феномены «ускользания» и резистентности, вероятно, связанные с образованием нейтрализующих АТ в ответ на введение чужеродного пептидного гормона и десенситизации рецепторов при длительном лечении [16].

Бисфосфонаты относятся к активным аналогам пирофосфата, обладающие свойством ингибировать костную резорбцию [14, 18]. Они относятся к препарату первой линии для лечения ОП. Различают три поколения бисфосфонатов:

1-е поколение: этидронат, кледронат;

2-е поколение: алендронат, памидронат, телудронат;

3-е поколение: ибандронат, ризендронат, золендронат.

Синтетические бисфосфонаты являются устойчивыми к действию гидролитических ферментов органическими бифосфоновыми кислотами и их солями. Каждое новое поколение бисфосфонатов обладает более выраженной фармакологической активностью. Бисфосфонаты являются стабильными веществами, устойчивыми к действию большинства химических реагентов, но способны к гидролизации растворов под влиянием УФО. Эти соли обладают высоким сродством к ионам металлов, с которыми могут образовывать комплексы. Хелатирующие свойства бисфосфонатов могут проявляться при быстрой инфузии, поэтому при внутривенном введении необходимо соблюдение осторожности. В связи с близостью к пирофосфату по физико-химическим свойствам бисфосфонаты способны ингибировать образование, тормозить агрегацию, а также замедлять растворение кристаллов фосфата кальция и гидроксиапатита [20, 22].

Основным фармакологическим эффектом бисфосфонатов является ингибирование резорбции кости, в том числе за счет влияния на стимуляторы этого процесса (паратгормон, активные метаболиты витамина D, цитокины и др.). В результате снижения процессов резорбции уменьшается разрушение первичных и вторичных трабекул губчатого вещества, торможение процессов, как моделирования, так и ремоделирования и улучшение минерализации кости в целом [1, 18, 20]. Бисфосфонаты оказывают общее ингибирующее действие на все процессы костного метаболизма, но за счет большего угнетения резорбции по отношению к костеобразованию влияние на механическую прочность кости в результате оказывается положительным. Кроме влияния на костные структуры отмечается четкое влияние на торможение минерализации мягких тканей, хрящевой ткани, сосудистых стенок [20].

После поступления в организм и связывания с минеральным веществом бисфосфонаты взаимодействуют со зрелыми остеокластами, уменьшают их перемещение к местам резорбции и способствуют усилению их апоптоза [14, 18]. Инактивация остеокластов под влиянием бисфосфонатов связана с воздействием на внутриклеточные биохимические процессы без цитотоксического эффекта. Клеточные механизмы действия бисфосфонатов реализуются в локусах активного ремоделирования, тогда как основная их часть в течение всего периода нахождения в организме остается малоактивной. Действие бисфосфонатов на ОБ связывают в том числе с образованием полипептидного фактора, тормозящего активность и хемотаксис ОК. Дополнительные механизмы действия бисфосфонатов связаны с иммунными реакциями и подавлением ряда провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 и др.) [14, 18, 20].

Биодоступность бисфосфонатов является низкой и колеблется в пределах от 1 до 10 % [14, 20, 22]. Всасывание препаратов снижается при одновременном приеме с пищей, а также в присутствии кальция и железа. До 60 % общего объема от усвоенной дозы поступает в кости, а остальная часть экскретируется почками. В кости бисфосфонаты находятся в течение десятилетий, то есть практически на протяжении всей жизни человека. Лишь небольшая часть инкорпорированных в кость бисфосфонатов освобождается и оказывает действие в местах активной резорбции [20].

Среди побочных эффектов ведущее значение имеет поражение ЖКТ (до 30 %). Возможны эрозивно-язвенные изменения, эзофагит, диарея. Риск побочных эффектов значительно повышается при приеме с НПВС [11].

В многочисленных исследованиях доказана эффективность бисфосфонатов в предотвращении вертебральных и в меньшей степени периферических переломов, поэтому они отнесены к препаратам первой линии для лечения ОП [1, 5, 18, 20, 22].

Единственным уникальным препаратом, способным разнонаправлено воздействовать на процессы костного ремоделирования и восстанавливать костный метаболизм в пользу формирования костной ткани, является бивалос (ранелат стронция). Бивалос состоит из двух атомов стабильного стронция, соединенного с органической частью – ранеловой кислотой.

Двойной эффект бивалоса обусловлен стимулированием репликации остеобластов и снижением дифференциации, активности и выживаемости остеокластов [17].

Доказательства двойного действия бивалоса получены в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в которых показано стимулирующее действие на остеобласты и ингибирующее действие на остеокласты. Бивалос оказывает положительное действие за счет двух доказанных механизмов: повышение пролиферации остеобластов, частично обусловленное взаимодействием с кальций-чувствительными рецепторами, при этом существу-

ет вероятность участия в этом процессе и других рецепторов, чувствительных к катионам. Другой механизм обусловлен влиянием на систему: активаторы рецептора ядерного фактора каппа В (RANC)/ (RANC-L)/остеопротегерин, которое достигается увеличением экспрессии остеопротегерина на остеобластах при снижении экспрессии RANC-L. Именно RANC-лиганд, секретируемый остеобластами, регулирует активность остеокластов через RANC (рецептор активатора фактора транскрипции  $\kappa$ B), который экспрессируется на остеокластах [13, 17].

Поскольку основная цель лечения ОП заключается в предотвращении остеопоротических переломов любых локализаций, необходимо было получить доказательства эффективности бивалоса в отношении вертебральных и невертебральных переломов.

Были проведены рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования (уровень доказательности А), в которых приняли участие 75 научно-исследовательских центров из 12 стран [17, 23].

Результаты терапии бивалосом, продемонстрированные в исследованиях TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) и SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic International staid) дали надежду на появление препарата, который фактически отвечает требованиям «идеального» препарата для лечения остеопороза.

«Идеальный» препарат должен вызывать увеличение МПК в различных участках скелета, снижать частоту переломов, не нарушать нормальную структуру костей, не иметь тяжелых побочных эффектов, хорошо переноситься больным, быть удобным в применении, сочетаться с другими лекарственными препаратами, быть экономически эффективным.

В исследовании SOTI приняли участие 1649 женщин в периоде менопаузы с установленным диагнозом остеопороза (с низкой МПК позвоночника и наличием переломов более чем у половины женщин), средний возраст участниц исследования составил 70 лет. В исследовании TROPOS приняла участие 5091 женщина в период менопаузы с установленным диагнозом остеопороза (с низкой МПК шейки бедра и наличием переломов более чем у половины женщин). В обоих исследованиях количество пациенток старше 80 лет составило менее четверти (23,1 %) от всей исследуемой популяции [13, 15, 17, 23].

Эффективность бивалоса и его разнонаправленное действие были подтверждены изменениями маркеров костного метаболизма и параметрами биопсии костной ткани.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SOTI у пациенток, получавших бивалос, уровень костной щелочной фосфатазы, являющейся маркером остеогенеза, возрастал на 8,1 %. В это же время уровень маркера костной резорбции (С-концевого тепопептида коллагена 1-го типа) снижался на 12 %, по сравнению с пациентками, принимавшими плацебо на протяжении всего периода исследования (3-36 мес.). При этом изменение маркера костной резорбции имело двухфазный характер, со снижением в первые месяцы терапии и повышением к 3-му году лечения [23]. Это доказывает, что бивалос вызывает одновременное изменение маркеров резорбции и костеобразования, что подтверждает разнонаправленное действие бивалоса на процессы костного ремоделирования с преобладанием стимуляции остеогенеза [17, 23].

Гистоморфометрический анализ костного биопсийного материала из гребня подвздошной кости на протяжении 5 лет забирался у 89 женщин из группы плацебо и у 49 женщин из группы бивалоса. Параметры, позволяющие оценить интенсивность резорбции кости (протяженность поврежденной костной поверхности, площадь и количество остеокластов), уменьшаются на 14 % у пациентов из группы бивалоса по сравнению с контрольной группой. Параметры остеогенеза (площадь остеобластов и минеральная плотность кости) увеличиваются значительно – на 38 % в группе бивалоса по сравнению с пациентками контрольной группы. Что также подтверждает выраженный стимулирующий эффект на образование новой полноценной кости [15, 17, 23].

Средняя величина МПК при лечении стронция ранелатом увеличивается по сравнению с исходным уровнем на 4 % в год в поясничном отделе позвоночника и на 2 % в год в области шейки бедра, достигая через 3 года увеличения в среднем на 13-15 и 5-6 % соответственно [15, 17, 23].

При изучении костных биоптатов гребня подвздошной кости не было отмечено никакого неблагоприятного влияния на качество кости или ее минерализацию. У пациентов не развивалась ни остеомалация, ни какие либо другие формы нарушения первичной минерализации. Также не отмечалось увеличения толщины кости [15,17].

Основное количество бивалоса обнаруживается в недавно образованной кости, при этом препарат быстро выводится из организма после прекращения терапии. Бивалос не изменяет структуру костного кристалла и не нарушает физиологический процесс минерализации [15, 17].

В экспериментах на животных показано, что после лечения бивалосом объем трабекулярного слоя возрастает на 41 %, количество трабекул увеличивается на 31 %, и толщина стенки трабекул на 12 %. Площадь кортикального слоя увеличивается на 13,3 %, а периостальный периметр на 5,0 %. Таким образом, бивалос формирует новую и более прочную кость [13, 15, 17].

Бивалос улучшает микроархитектонику как трабекулярного, так и кортикального слоя [23]. Поэтому он имеет широкий спектр эффективности по предотвращению как трабекулярных (позвоночных), так и кортикальных (внепозвоночных) переломов. Риск переломов позвоночника снижается уже в течение первого года терапии на 49 %. Этот ранний протективный эффект очень важен, поскольку известно, что после первого компрессионного перелома тела позвонка новые вертебральные переломы могут произойти именно в после-

дующие 12 месяцев. Снижение риска переломов бедра составляет 36 % даже у пациенток в возрасте 74 лет и старше [15, 17, 23].

Бивалос улучшает биомеханические свойства кости, при этом повышается прочность, но не жесткость кости. Кость, образованная на фоне терапии Бивалосом, способна противостоять гораздо большей деформации перед переломом. В то же время эластические свойства кости сохраняются на уровне, характерном для нормальной кости [13, 17].

Бивалос снижает риск переломов позвоночника у пациентов с различной тяжестью остеопороза, его эффективность подтверждена в различных возрастных категориях [15, 17]. Эффективность бивалоса не зависит от числа переломов в анамнезе, минеральной плотности кости, семейного анамнеза остеопороза. Даже у больных старше 80 лет препарат снижает риск как позвоночных, так и непозвоночных переломов на одну треть. Интересен тот факт, что у женщин с остеопенией препарат способен снижать риск переломов позвонков на 72 %, что является очень высоким показателем и подтверждает правильность назначения бивалоса в период ранней постменопаузы, когда степень нарушений МПК чаще соответствует остеопении [15, 17, 23].

Переносимость бивалоса оценивается как отличная, она была подтверждена фармакологическими исследованиями с участием более 9000 женщин с постменопаузальным ОП. В первые месяцы лечения у отдельных пациенток могли появляться тошнота, головная боль, диарея, которые не требовали отмены препарата и проходили самостоятельно к концу третьего месяца лечения.

Для пациентов с остеопорозом очень важен вопрос сохранения и улучшения качества жизни на фоне лекарственной терапии. Для большинства лиц, страдающих остеопорозом, именно этот критерий является основополагающим для решения вопроса о дальнейшем применении лекарственных препаратов в течение длительного периода времени (3-5 лет) [23].

Доказано, что бивалос оказывает долгосрочное положительное влияние на качество жизни больных ОП. Это было подтверждено при анализе опросников SF – 36 (общий опросник для оценки состояния здоровья) и QUALIOST. Это специальный опросник для больных остеопорозом позвоночника, позволяющий оценить физическое и эмоциональное здоровье больных (физические функции, боль, восприятие здоровья, социальные функции и т.д.).

Число больных, не испытывающих боли в спине на фоне терапии бивалосом увеличивается на 29 %, при этом достоверные различия возникают уже через год. Бивалос также предотвращает уменьшение роста вследствие компрессионных переломов [13, 17].

Пациенты, страдающие ОП, могут иметь одно или несколько сопутствующих заболеваний, требующих проведения длительной и постоянной фармакотерапии (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС и т.п.). Клинические исследования демонстрируют отсутствие взаимодействия и повышения уровня стронция в крови при применении со средствами, обычно применяемыми в данной группе пациенток в сочетании с препаратом бивалос. К таким средствам относятся: НПВС, в том числе ацетицисалициловая кислота, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторы протонной помпы, сердечные гликозиды, нитраты, бета-адреномиметики, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II, антиагреганты, статины, фибраты, производные бензодиазепина.

Важным представляется также тот факт, что больные с хроническими заболеваниями печени и почек с функциональными нарушениями также могут применять бивалос. Отсутствует необходимость коррекции дозы при лечении пожилых лиц, включая лиц с легкой или умеренной дисфункцией почек (клиренс креатинина более 30 мл/мин). Коррекции у больных с печеночной недостаточностью также не требуется, так как бивалос не подвергается метаболическим превращениям в организме человека [6, 13, 17].

Бивалос достоверно снижает риск остеопоротических переломов всех основных локализаций (плечевая кость, тазовая кость и крестец, ребра, шейка бедра, ключица и запястье) вне зависимости от исходного типа костного обмена и от тяжести заболевания (как при остеопении, так и при остеопорозе; как у лиц с переломами, так и без них) [13, 23]. Переносимость бивалоса оценивается как хорошая и отличная, вследствие чего приверженность лечению, продемонстрированная в клинических исследованиях, составляет более 80 %.

Теоретически применение активных метаболитов витамина D (альфакальцидола и кальцитриола) обусловлено наличием мальабсорбции кальция в кишечнике и дефицитом рецепторов к витамину D при большинстве форм ОП. При этом активные метаболиты обладают большей биодоступностью для тканей мишеней. Важными свойствами этой фармакологической группы является способность подавлять повышенный уровень паратгормона и улучшать нервно-мышечную проводимость, снижая проявления миопатии [4, 12]. Длительная терапия препаратами этой группы не дает значительного прироста массы кости (до 2-3 % в позвоночнике и до 2,5 % в бедре), но значительно снижает до 70 % частоту новых переломов костей. Подтверждается взаимное усиление эффекта при сочетанной терапии альфакальцидолом и бисфосфонатами.

Современные представления о витамине D в последние годы сформировались не как о классическом витамине, а как о стероидном прогормоне, активный метаболит которого несет ряд биологических функций и является мощным регулятором кальциевого обмена [1, 12]. Термином витамин D объединяют группу родственного происхождения (D<sub>2</sub>) – дегидрохистерол и эргокальциферол и образующийся в живом организме холекальциферол (D<sub>3</sub>). В организме витамин D<sub>3</sub> образуется под влиянием ультрафиолетовых лучей коротковолнового спектра из находящегося в коже предшественника 7-дегидрохолестерина. Затем происходит превращение прегормональных форм в активные метаболиты в результате последовательных реакций

гидроксирования в печени и почках [11, 12]. Активный кальцитриол поступает в кровь и образует комплекс с белком-переносчиком, доставляющим его в органы-мишени. Рецепторы к витамину D обнаруживаются не только в кишечнике, почках и костях, но и в сердечной метаболической ткани. Необходимость проходить превращения в организме может служить ограничением для применения у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ, почек, а также у лиц принимающих препараты, блокирующие метаболизм витамина D. В этих случаях прием нативного витамина D не позволяет преодолеть мальабсорбцию кальция и может не оказывать выраженного положительного влияния на костную ткань [3, 12]. Поэтому наиболее часто в последние годы применяются активные метаболиты витамина D. При различных моделях ОП в экспериментах кальцитриол и альфакальцидол оказывали примерно одинаковый антиостеопоротический эффект. Механизм действия кальцитриола и альфакальцидола аналогичен действию природного D-гормона и состоит в усилении всасывания кальция в кишечнике, стимуляции функции остеобластов, угнетении повышенной костной резорбции, нормализации процессов костного ремоделирования, подавлении избыточной секреции ПТГ, улучшении нервно-мышечной проводимости и сократимости двигательных мышц, а также координации движений, стимуляции клеточной дифференцировки и модулирующем влиянии на иммунный ответ [1, 3, 5, 12]. Существуют также доказательства анаболического влияния D-гормона на костную ткань. Он повышает *in vitro* синтез стимулирующих пролиферацию и дифференцировку остеобластов цитокинов и таким образом синтез белков костного матрикса [12].

Доказано, что под влиянием альфакальцидола происходит подавление повышенной костной резорбции [45]. Кроме того, тот фармакопрепарат не только оптимизирует минерализацию кости, но и способствует восстановлению микроповреждений, образованию костных микромозолей и повышению прочностных свойств кости. В отечественной работе С.С. Родионовой и В.Н. Швеца [3, 4, 5] показано, что применение альфакальцидола в дозе 0,5 мкг/день вызвало достоверное увеличение объема губчатой кости при гистоморфометрическом исследовании у 40 % пациентов, а недостоверное – у 60 %. В биоптатах также было отмечено увеличение толщины трабекул и другие признаки усиления костеобразования (появление остеонной ткани, линии склеивания трабекул, аппозиции нового костного вещества). Под влиянием кальцитриола и альфакальцидола происходит также увеличение синтеза в остеобластах коллагена первого типа и матричных белков (остеокльцина и остеопонтина). Терапия препаратами витамина D обычно комбинируется с применением солей кальция, длительна и продолжается месяцы и годы, она хорошо сочетается со всеми основными препаратами для лечения ОП [3, 5, 12]. Используется способность этих препаратов усиливать антирезорбтивный эффект заместительной гормональной терапии, кальцитонина, бисфосфонатов. Важной способностью кальцитриола и альфакальцидола является уменьшение частоты переломов у статистически достоверной выборки пациентов на 30-70 %. Практически во всех исследованиях по оценке лечебного эффекта активных метаболитов отмечается снижение интенсивности болей в костях скелета и повышение мышечной силы [1, 4, 12].

Таким образом, применение активных метаболитов обеспечивает воздействие на основные скелетные и внескелетные проявления остеопороза [9, 12].

Широкое применение солей кальция для профилактики снижения МПК и в комплексных схемах терапии ОП обусловлено важной ролью этого элемента, входящего вместе с фосфором в состав гидроксиапатита. Кальциевый гомеостаз важен для процессов постоянно протекающих в костной ткани – моделирования, ремоделирования и минерализации [1, 9]. Сфера применения солей кальция – гипокальцемические состояния первичного и вторичного генеза. Также известна роль кальция в ряде важнейших функций организма: делении и дифференцировке клеток, свертывании крови, проведении нервных импульсов, трансмембранных ионных реакциях с участием селективных кальциевых каналов, деятельности нейроэндокринных органов, участие в сокращении гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры, выработке и эффектах ряда биологически активных веществ. Важнейшая роль кальция заключается в его особой функции осуществления передачи биологического сигнала на уровне клетки [21].

Суточная потребность в кальции составляет 1000-1500 мг в сутки. У взрослых здоровых молодых людей в норме около 500 мг кальция в сутки откладывается в составе гидроксиапатита на поверхности формируемой кости в процессе непрерывающегося костного ремоделирования. При этом резорбция кости остеокластами приводит к выделению в кровь примерно такого же количества кальция. У пожилых людей в связи с усилением процессов резорбции выведение кальция из кости может превышать ее поступление [9]. В современном рационе дефицит потребления кальция может достигать 65 % от рекомендованных нормативов.

Препараты, содержащие соли кальция подразделяются на три группы. Это монокомпонентные препараты, имеющие в своем составе только соли кальция, двухкомпонентные средства, включающие витамин D или его активные метаболиты и поликомпонентные составы, включающие дополнительно витамины и минералы в различных сочетаниях [9, 21]. Для профилактики и лечения ОП целесообразно применять препараты, содержащие не менее 500 мг элементарного кальция в таблетке [9]. Известно, что соли кальция наиболее эффективно влияют на костное ремоделирование у лиц с исходным дефицитом кальция [21].

Индивидуализация терапии солями кальция является необходимым залогом успешности, так как различные соли кальция имеют особенности фармакокинетики и биодоступности [9, 21]. Известно, что при

снижении желудочной секреции ухудшается всасывание карбоната кальция, всасывание лактата не изменяется, а всасывание цитрата является наилучшим [21].

Рациональный выбор медикаментозной терапии при остеопорозе и коморбидной патологии позволяет обеспечить наилучший эффект от проводимой терапии и предотвратить низкоэнергетические и атравматические переломы у пациентов с высоким риском осложнений.

#### Литература

1. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 176 с.
2. Руководство по геронтологии / под ред. В.Н.Шабалина. – М., 2005. – 800 с.
3. *Марова, Е.И.* Препараты витамина D в лечении и профилактике остеопороза / Е.И. Марова // Тез. докл. III Российский симп. по остеопорозу. – СПб., 2000. – С. 56–57.
4. *Марова, Е.И.* Альфакальцидол в профилактике и лечении остеопороза/ Е.И. Марова, С.С. Родионова, Л.Я. Рожинская, Г.Я. Шварц под ред. Л.Б. Лазебника // Методические рекомендации. – М., 1998. – 34 с.
5. *Насонов, Е.Л.* Современные направления фармакотерапии остеоартроза / Е.Л. Насонов // *Consilium medicum*, 2001. – Т.3. – №9. – С. 408–415.
6. *Рожинская, Л.Я.* Исследование эффективности и безопасности лечения Бивалосом (стронция ранелат) постменопаузального остеопороза: результаты российского многоцентрового исследования / Л.Я. Рожинская, Л.И. Беневоленская, С.С. Родионова [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2008. – Т. 80(5). – С. 47–52.
7. *Сметник, В.П.* Постменопаузальный остеопороз: принципы заместительной гормонотерапии / В.П. Сметник // *Остеопороз и остеопатии.* – 1998. – № 2. – С. 21–24.
8. *Торопцова, Н.В.* Профилактика постменопаузального остеопороза: роль препаратов кальция и витамина D / Н.В. Торопцова // *Consilium medicum*, 2005. – Т. 7. – № 9. – С. 792–797.
9. *Торопцова, Н.В.* Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция / Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, Л.И. Беневоленская // *Научно-практическая ревматология.* – 2005. – №1. – С. 36–39.
10. *Шабалин, В.Н.* Особенности фармакотерапии у пожилых / В.Н. Шабалин // *Доктор. Ру.* – 2010. – №1. – С. 52–60.
11. *Шварц, Г.Я.* Фармакотерапия постменопаузального остеопороза / Г.Я. Шварц // *Клиническая фармакология и терапия.* – 1996. – Т. 5, № 1. – С. 70–75.
12. *Akeson, K.* Rationale for Active Vitamin D Analog Therapy in Senile Osteoporosis / K. Akeson, K. Lau, D. Baylink // *Calcif. Tissue Int.*, 1997. – Vol. 60. – P. 100–105.
13. *Ammann, P.* Strontium ranelat improves bone microarchitecture and intrinsic bone quality / P. Ammann, S. Barrauld, V. Shen [et al.] // *Bone Abstract P006-TU.*, 2005. – № 36. – P. 138.
14. *Body J-J, P.* Biphosphonates as chemotherapeutic agents / P. Body J-J // *Curr. Opin. Oncol., Endocrinol., Metabol. Invest. Drugs*, 2000. – Vol. 2. – P. 155-161.
15. *Bruyere, O.* Relationship between bone mineral density change and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate / O. Bruyere, C. Roux, J. Detilleux [et al.]// *J. Clin. Endocrinol*, 2007. – № 92(8). – P. 3076–3081.
16. *Chesnut, C.H.* A randomized trial of nasalspray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study / C.H. Chesnut, S. Silverman, K. Andriano [et al.]// *Amer. J. Med.*, 2000. – Vol. 350. – P. 459–468.
17. *Kaufman, J.* Ранелат стронция (Бивалос): Эффективность в профилактике переломов, обусловленная инновационным механизмом действия / J. Kaufman, S. Goemaere. – М.: Медикография, 2004. – № 26. – С. 18–24.
18. *Papapoulos, S.E.* Changes in bone remodeling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: implications from clinical studies with ibandronate / S.E. Papapoulos, R.S. Schimmer // *Ann. Rheum. Dis.*, 2007. – № 66. – P.853–858.
19. *Vaananen, H.K.* Estrogens and bone metabolism / H.K. Vaananen, P.L. Harkonen // *Maturitas.*, 1996. – Vol. 23. – P. 65–69.
20. *Saag, K.G.* Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis / K.G. Saag, E. Shane, S. Boonen // *N. Engl. Med.*, 2007. – Nov 15. – № 357(20). – P. 2028–2039.
21. *Ruml, L.A.* The effect of calcium citrate on bone density in the early and mid-postmenopausal period: a randomized placebo-controlled study / L.A. Ruml, K. Sakhaee, R. Peterson [et al.]// *Am. J. Ther.*, 1999. – V.6. – P. 303–311.
22. *Ringe, J.D.* Value of a New Fixed-Combination Pack of Bisphosphonate, Calcium and Vitamin D in the Therapy of Osteoporosis / J.D. Ringe, P. Fardellone, H.P. Kruse [et al.]// *Original Research Article*, 2009. – № 26. – P. 241–253.

23. *Reginster, J.* Stroncium ranelat reduce the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment Of Peripheral Osteoporosis study. J./ J. Reginster, E. Seeman, M.C. De Vernejou [et al.]// Clin. Endocrinol. Metab., 2005. – №90. – P. 2816–2822.