

ОСТЕОПОРОЗ. ЛЕЧЕНИЕ

К.К.Романенко

*Харьковский НИИ ортопедии и травматологии
им. проф. М.И. Ситенко*

Лечение остеопороза представляет собой сложную проблему, так как заболевание имеет многокомпонентный патогенез и гетерогенную природу. Задачами лечения остеопороза являются:

- нормализация показателей костного метаболизма;
- замедление или прекращение потери массы костной ткани, желательна ее прирост на фоне лечения;
- предотвращение развития переломов костей;
- уменьшение или исчезновение болевого синдрома, улучшение общего состояния пациента;
- расширение двигательной активности, максимально возможное восстановление трудоспособности и улучшение качества жизни пациента.

При выборе средств для лечения любого из видов остеопороза терапию необходимо проводить по трем направлениям: этиологический (лечение основного заболевания), патогенетический (фармакологическая коррекция остеопороза), симптоматический. Фармакотерапия включает следующие группы препаратов:

- 1) ингибирующие резорбцию кости;
- 2) стимулирующие костеобразование;
- 3) объединяющие оба механизма.

Применение их может восстанавливать дисбаланс “резорбция-костеобразование”, так как превалирование резорбции над костеобразованием приводит к потере костной массы и всем соответствующим последствиям.

Препараты с преимущественным подавлением костной резорбции включают: натуральные эстрогены (эстроген-гестагенные препараты, в которых в качестве эстрогена включен эстрадиола валерат; эстроген, т.е. 17-эстрадиол, в виде кожного геля или кожного пластыря); кальцитонины; бисфосфонаты (1-го поколения – этидронат, клондронат; 2-го поколения – алендронат, памидронат, тилудронат; 3-го поколения – ризедронат, ибандронат);

Кальцитонин-(тирокальцитонин)-полипептидный гормон, который секретируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, состоит из 32-х аминокислот и обладает способностью понижать уровень кальция сыворотки крови путем угнетения костной резорбции и канальцевой реабсорбции кальция. Он был выделен у 15 млекопитающих, птиц, амфибий и даже у одноклеточных микроорганизмов. В медицинс-

кой практике используются только кальцитонины млекопитающих, свиной, человеческий, и кальцитонины рыб – лосося и угря, причем синтетический кальцитонин лосося-миакальцик в 20-40 раз активнее кальцитонина человека. Первичным фармакологическим эффектом миакальцика является его связывание со специфическими рецепторами на остеокластах, что приводит к уменьшению их активности, подвижности, исчезновению складчатости мембраны клеток, чем и объясняются основные биологические эффекты миакальцика: угнетение резорбции костной ткани, понижение концентрации кальция и фосфора сыворотки крови. Гипокальциемический эффект гормона проявляется только тогда, когда костная резорбция замедлена до степени уменьшения выделения кальция из кости в кровь. Основным стимулом для секреции кальцитонина является повышение уровня ионизированного кальция, в то время как гипокальциемия подавляет продукцию этого гормона. Кальцитонин тормозит желудочную и панкреатическую секрецию, подавляет выработку пролактина, оказывает анорексигенное действие и анальгетический эффект. Последний обусловлен двумя механизмами: центральным – через взаимодействие с опиатными, серотонинэргическими системами; местными - путем угнетения синтеза простагландина E_2 и тромбксана. В среднем уровень кальцитонина у мужчин в 4 раза выше, чем у женщин, с возрастом содержание кальцитонина в крови снижается. Паратиреоидный гормон является функциональным антагонистом кальцитонина, однако они не оказывают прямого влияния друг на друга. Непрямое взаимодействие сводится к противоположному эффекту на уровень кальция в каждый данный момент времени. Уровень кальцитонина повышается в период роста организма, а у женщин – в период беременности и лактации. Он может быть стимулирован тестостероном, эстрогенами, прогестероном, противозачаточными эстроген-прогестагенными препаратами. С момента открытия миакальцик успешно применяется для остановки потери костной массы при заболеваниях, характеризующихся избыточной резорбцией: болезни Педжета, гиперкальциемии при онкологических заболеваниях и гиперпаратиреозидизме; но наиболее широкое применение он получил для лече-

ния остеопороза. В настоящее время в США, Европе и нашей стране широко распространен синтетический кальцитонин лосося, имеющий название миакальцик (ампулы по 50 и 100 мл, флаконы для интраназального применения, в каждом флаконе 14-16 доз по 50 и 100 ед.) Как показали исследования, биодоступность интраназального аэрозоля меньше, чем раствора, поэтому дозы кальцитонина при интраназальном применении должны быть увеличены в два раза. Торможение костной резорбции и снижение уровня кальция в крови в результате применения кальцитонина обусловили перечень состояний, при которых целесообразно применение миакальцика, а именно: остеопороз (старческий, климактерический, возникший в результате гиперкортицизма, гиперпаратиреоза, тиреотоксикоза, гипогонадизма), болезнь Педжета, гиперкальциемия, костные метастазы, альгодистрофия (синдром Зудека). Вид остеопороза не играет существенной роли при подборе дозы миакальцика, важнее состояние больного и терапевтические задачи. Инъекционный миакальцик назначается в дозе 50-100 ед. ежедневно или 3-4 раза в неделю. Хотя существуют методики непрерывного и прерывистого (интерметирующего) лечения, однако в последнее время установлено преимущество прерывистого варианта. Например: 10 дней каждого месяца по 100 ед. ежедневно инъекционного или 200 ед. интраназального миакальцика; ежедневные инъекции или назальный спрей в течение месяца, затем 1 месяц перерыв, черездневные инъекции или инстиляции миакальцика 2-3 мес применения, 2-3 мес перерыв. Назначение препаратов кальцитонина необходимо сочетать с диетой, богатой кальцием, и препаратами солей кальция [2, 4, 5, 7, 11, 12, 13].

Бисфосфонаты являются активными и стабильными аналогами пирофосфата, который как ингибирует остеокластическую резорбцию, так и снижает интенсивность обмена костной ткани. Этидронат и более новые бисфосфонаты, включая аледронат, памидронат, резидронат, тилудронат и клонодрат, являются в последнее время наиболее исследуемыми препаратами в числе средств лечения остеопороза. Этидронат наиболее эффективен в течение двух первых лет терапии. Бисфосфонаты оказались наиболее эффективными в пятилетний период повышенного обмена костной ткани, имеющего место сразу после наступления менопаузы, однако подобно кальцитонину бисфосфонаты преимущественно воздействуют на трабекулярную кость и менее эффективны в предотвращении потери компактной кости. Препараты второго поколения вызывают меньшее ингибирование минерализации по сравнению с этидронатом и обладают позитив-

ным воздействием на костно-минеральную плотность на таких участках, как шейка бедренной кости и позвоночник. Кроме того, установлено, что положительный эффект от их применения остается даже после отмены [1, 11-13]. В Украине имеется единственный представитель данной группы препаратов — фасомакс, предназначенный для терапии остеопороза у женщин. Препарат эффективен только при многолетней терапии.

Эстрогены ингибируют костную резорбцию и позитивно влияют на кальциевый баланс, действуя как напрямую на костные клетки через специфические эстрогенчувствительные рецепторы, так и путем супрессии продукции костнорезорбирующих цитокинов. За некоторым исключением, эстрогенотерапия препятствует постклимактерическому остеопорозу независимо от формы применяемого препарата или того, какая техника используется для определения костной плотности. Назначение эстрогена женщинам после климакса не только предотвращает потерю костной массы, но и предупреждает переломы позвонков и шейки бедренной кости, особенно хорошо действуя на позвоночник. Однако интересно отметить, что отмена эстрогенотерапии приводит к быстрому снижению костной массы до уровня, сопоставимого с показателями у женщин, не получавших данный препарат. Эстроген является идеальным препаратом для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, без указаний на рак груди в семейном анамнезе, но с наличием явных признаков за остеопороза у членов семьи или сниженном уровне костно-минеральной плотности, а также при наличии выраженных постклимактерических симптомов и у получающих тиреоидную гормонзаместительную терапию. Обычная дневная доза эстрогена, требующегося для предотвращения потери костной ткани, составляет около 0,625 мг, но при условии сочетания с кальциевыми добавками может быть достаточно и половинной дозы. Следует отметить необходимость индивидуального подбора дозы; так, примерно у 20% больных, получающих обычную дозу гормона, отмечается продолжающаяся потеря массы кости, следовательно, эти пациенты нуждаются в увеличении дозы препарата. Курящим женщинам необходима повышенная доза эстрогена, так как у них нарушена его биоактивность. Тучным женщинам может быть назначена меньшая доза из-за дополнительной продукции эстрогенов из андрогенов жировой ткани. Однако некоторые авторы настороженно относятся к применению эстрогенов, заявляя, что длительная эстрогенотерапия трудна в применении как для врача, так и для пациента, что под-

твердилось большой частотой несоблюдения режима приема эстрогенов в течение длительной эстроген-терапии [5, 8, 10, 12, 13].

Препараты, стимулирующие костеобразование, включают соли фтора (фтористый натрий, монофлюорофосфаты); фрагменты паратгормона (1-34 ПТГ и 1-38 ПТГ, находящиеся на стадии изучения); соматотропный гормон (синтетический рекомбинантный); анаболические стероиды.

Препараты фтора стимулируют формирование кости и увеличивают её плотность у женщин с остеопорозом до 8% в год в поясничных позвонках, до 4% в проксимальных отделах бедренной кости, но в то же время снижают плотность кортикальной и лучевой костей до 2% в год. Сопутствующее назначение кальция необходимо для сведения до минимума дефекта в минерализации и усиления резорбции кости, что сопутствует другим действиям флюорида. Таким образом, кальций в кортикальной кости сохраняется в виде подвижного соединения в целях быть задействованным при усиленном формировании кости. Изложенное выше дало возможность отдельным авторам рекомендовать применение фторида натрия при лечении некоторых видов остеопороза [4, 8, 11-13].

Препараты с многоплановым действием на оба процесса: витамин Д и его метаболиты (витамин D_2 – эргокальциферол- и витамин D_3 ; активные метаболиты витамина D_3 – видеин, альфакальцидол; $1,25(OH)2D_3$ – кальцитриол); остеогенон; иприфлавон, известный у нас под названием “остеохин”.

Витамин Д и его метаболиты. Недостаток витамина Д – обычное явление у лиц пожилого возраста с остеопорозом, строгих вегетарианцев и в популяции северных регионов в зимний период. У индивидуумов с дефицитом витамина Д также наблюдается пониженное всасывание кальция. Витамин Д стимулирует формирование костной ткани и всасывание кальция в кишечнике; таким образом, назначение добавочного кальция может способствовать улучшению кальциевого баланса, вдобавок к этому назначение витамина Д может позитивно влиять на костную плотность у здоровых индивидуумов, не страдающих остеопорозом или дефицитом кальция, путем супрессии паратиреоидного гормона. Рецепторы витамина Д на остеобластах обладают фенотипической гетерогенностью, поэтому вполне возможно, что дополнительные исследования в данном направлении могут привести к генетическому тестированию как одному из способов определения риска понижения костной массы и более целенаправленной её профилактики. В последнее десятилетие интенсивно изучались особенности обмена и функций витамина Д, а также

разработаны лечебные препараты активных метаболитов витамина Д и его аналогов, являющихся компонентами гормональной системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен и участвующей в минерализации костной ткани и поддержании уровня кальция. В настоящее время в клинической практике наиболее широкое применение получили препараты 1-альфа- $25(OH)2D_3$ (кальцитриол, рокатрол) и 1-альфа-(ОН) D_3 (оксидевит, альфакальцидол, 1-Лео, Ван-альфа, Альфа D_3 -Тева) [5, 8, 10-13].

Остеогенон (оссеино-гидроксиапатитный комплекс, “Робофарм”, Швейцария; “Пьер Фабр Медикамент”, Франция) способен как ингибировать резорбцию кости, так и стимулировать костеобразование. В состав остеогенона (прежнее название оссопан) входят два компонента натурального происхождения: органический – оссеин, содержащий коллаген и неколлагеновые белки, и неорганический – гидроксиапатит, содержащий кальций и фосфор в физиологическом соотношении 2:1. Двойное действие на костную ткань обусловлено активацией остеобластов и торможением активности остеокластов. Остеогенон выпускается в виде таблеток по 800 мг и назначается по 2-4 таблетки два раза в день для лечения остеопороза. Длительность курса устанавливается индивидуально и может составлять от 2-3 мес до 1,5-2 лет. Препарат может применяться в комбинации с эстрогенами, кальцитонином, препаратами фтора и кальция, бифосфонатами, витамином Д [6].

Бифлавоноиды – производные бензо-гамма-пирона, найдены в большинстве фотосинтезирующих клеток. Один из препаратов бифлавоноидов – иприфлавон, синтезированный в конце 60-х годов изофлавон. Препарат подавляет повышенную активность остеокластов за счет ингибирующего действия на клетки-предшественники и регулирует их активность. Иприфлавон и некоторые его метаболиты способны стимулировать экспрессию щелочной фосфатазы – маркера дифференциации остеобластов, синтеза коллагена и клеточной пролиферации; подразумевается, что изофлавоны могут прямо воздействовать на остеобласты. Остеохин, являясь препаратом иприфлавона, ингибирует резорбцию кости, стимулирует процессы биосинтеза белков в кости и процессы минерализации. В основе механизма действия препарата – непосредственное влияние на метаболические процессы в остеобластах или опосредованное действие, связанное со стимуляцией биосинтеза эстрогенов, оказывающих ингибирующее действие на резорбцию кости. Остеохин стимулирует выработку эндогенного кальцитонина, уменьшая за счет этого резорбцию кости. Обычно препарат назначается по 1 таблетке 3 раза в день в сочетании с препа-

ратами кальция. Препарат показывает высокую эффективность в комбинации с эстрогенами и кальцитонином. При этом остеохин следует давать непрерывно, а кальцитонин вводить периодически внутримышечно (50 МЕ в сутки, курсами). Конъюгированный эстроген в дозе 0,15 и 0,30 мг в сутки. При совместном применении остеохина и субтерапевтических доз конъюгированного эстрогена значительно снижается прогрессирование остеопороза. Лечебный эффект проявляется у 80% больных через 1-2 месяца. Курс лечения длительный, целесообразно проводить контрольное измерение минеральной плотности костной ткани через 3 и 6 месяцев. При сравнении эффекта остеохина с препаратами кальцитонина, активных метаболитов витамина Д₃, фтористого натрия необходимо отметить, что остеохин обладает более медленным развитием клинического эффекта, чем кальцитонин и 1 α ОНД₃, однако лучше переносится больными и более удобен в применении, чем вышеуказанные препараты, так как кальцитонин эффективен преимущественно в инъекционной форме, а применение витамина 1 α ОНД₃ требует частого контроля уровня кальция и фосфора в крови. К тому же эти препараты имеют относительные противопоказания к применению при мочекаменной болезни [5, 9, 12].

В исследованиях, проведенных в условиях ХНИИОТ с использованием однофотонного костного денситометра фирмы "Мьюек", нами был показан положительный эффект лечения 181 пациента с травмами и их последствиями, например, замедленным сращением переломов трубчатых костей, остеомиелитом, остеохондрозом, коксартрозом и сопутствующим остеопорозом, а также при лечении инволютивного остеопороза у мужчин и женщин.

Соли кальция в настоящее время большого самостоятельного значения не имеют, однако они необходимы как средство первичной профилактики остеопороза и в комплексном лечении заболевания. В случае нарушения содержания минералов в костной ткани рекомендуется в первую очередь компенсировать недостаток магния и только после этого начать терапию препаратами кальция. Положительные результаты получены нами в результате лечения 46 больных при включении в схему лечения препарата Магне-В₆. Магний восполняет нехватку микроэлементов в организме, а витамин В₆ способствует усвоению и закреплению магния клеткой. В силу различных пищевых привычек количество потребляемого кальция с пищей колеблется от 400 мг до 1000 мг в сутки, т.е. практически всем лицам, имеющим риск развития остеопороза, необходимо дополнительно назначать препараты кальция в виде фармакологических препаратов или пище-

вых добавок. Применение кальциевого комплекса Витамакс, в котором кальций находится в виде гидроксиапатита, обеспечивает максимальную утилизацию ионизированного кальция [3]. Наилучшим всасыванием в желудочно-кишечном тракте при наименьшем риске образования камней характеризуется цитрат кальция. Он входит в ряд препаратов кальция, состоящих из смеси нескольких солей кальция. Примером такого препарата может служить кальций-сандоз форте. Прием 1-2 таблеток в сутки покрывает суточную потребность в кальции даже при его сниженном содержании в рационе [5, 8, 10, 12, 13].

Таким образом, учитывая полифакториальность данной патологии и тенденцию к росту числа пациентов, у которых выявляется остеопороз, следует обращать пристальное внимание врачей различных специальностей на вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты в лечении и профилактике остеопороза // Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - № 1. - С.66-70.
2. Беневоленская Л.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. и др. Остеопороз: эпидемиология, диагностика. Кальцитонин в лечении остеопороза // Методические рекомендации для врачей. - Москва, 1997. - 31с.
3. Козыревская Т.И. Влияние продуктов корпорации Витамакс на течение постменопаузального остеопороза // Мат. I междунар. конф. корпорации Vitamax "Системные продукты здоровья - Витамакс '98".
4. Корж А.А., Дедух Н.В., Шевченко С.Д. и др. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы: Справочник: В 8 кн. Кн. 1 -Х.: Основа, 1995. -52с.
5. Моисеев В.С. Остеопороз: профилактика и лечение // Клиническая фармакология и терапия 1996.- №1.- С.52-56.
6. Осипов А.К. Остеогенон в лечении остеопороза различной этиологии // Клиническая фармакология и терапия 1996. - №1. - С. 78-81.
7. Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Миакальцик (синтетический кальцитонин лосося) в лечении и профилактике остеопороза // Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - №1. - С.61-65.
8. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз: Пер. с нем.- М.: Медицина, 1995.-304с.
9. Brandi M.L. Фармакокинетика, метаболизм и механизм действия иприфлавона // Мат. симп. "Ipriflavin Symposium", Hong Kong, 1993. - С. 3-5.
10. Kaplan F.S. Osteoporosis: pathophysiology and prevention. Clinical Symposia. CIBA-GEIGY Corporation, New Jersey, 1987. - 32 p.
11. Lane J.M., Riley E.H., Wirganowicz P.Z. Osteoporosis: Diagnosis and Treatment // J. Bone Jt. Surg., 1996. V.78-A/ - No.4. - P. 618-622.
12. Riggs B.L., Melton L.J. Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. - 2nd ed. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, New-York, 1995. - 524 p.
13. Riggs B.L., Melton L.J. The prevention and treatment of osteoporosis // The New England Journal of Medicine. - 1992. -V.327. - No.9. - P. 620-627.