

# Современные возможности лечения и профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе

В.А.Новикова, Ф.Р.Аутлева, Е.Н.Хосева

## Резюме

В обзорной статье приводятся современные данные об эпидемиологии остеопороза, факторах риска его развития, особенностях денситометрического обследования женщин постменопаузального периода. Препаратами 1-й линии лечения остеопороза являются бисфосфонаты, в частности алендронат (Остерепар®), применяющийся по 70 мг 1 раз в неделю.

**Ключевые слова:** остеопороз, факторы риска, денситометрия, бисфосфонаты, Остерепар.

## Modern possibilities of treatment and preventive maintenance of the osteoporosis at women in the postmenopause

VA.Novikova, FR.Autleva, EN.Khoseva

## Summary

In a review the modern data on epidemiology an osteoporosis, to risk factors of its development, features of bone densitometry of women of the postmenopausal period is cited. Preparations of the first line for osteoporosis treatment are bisphosphonates, in particular alendronate (Osterepar®), applied to treatment on 70 mg once a week.

**Key words:** an osteoporosis, risk factors, bone densitometry, bisphosphonates, Osterepar.

## Сведения об авторах

Новикова Владислава Александровна, д-р мед. наук, доцент каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского Государственного Медицинского Университета.

Аутлева Фатима Руслановна, заочный аспирант каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского Государственного Медицинского Университета.

Хосева Елена Николаевна – канд. мед. наук, докторант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России РФ

## Введение

Остеопороз (ОП) – это системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костной ткани, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов [1–4].

По данным, представленным в 2010 г. International Osteoporosis Foundation (IOF), ОП страдает около 75 млн человек в Европе, США и Японии [5, 6]. В США в 2010 г. состояние минеральной плотности кости (МПК) соответствовало остеопении у 40 млн человек, ОП – у 14 млн [9].

Поражая в основном лиц пожилого возраста, ОП в настоящее время приобретает все возрастающую распространенность. Увеличение продолжительности жизни приводит к удлинению возрастного интервала, в течение которого происходит инволюционная потеря костной ткани, при этом возможности риска возникновения перелома значительно возрастает [8, 9]. По прогнозам IOF, к 2050 г. во всем мире заболеваемость переломами костей тазобедренного сустава увеличится на 240% у женщин и 310% – у мужчин.

Составить точное представление о распространенности ОП в России сложно в связи с невозможностью широкого применения точной диагностической аппаратуры по выявлению ОП, недооценки необходимости диагностики, профилактики и лечения патологического снижения МПК, отсутствия финансовой составляющей для решения этой проблемы в целом. Согласно исследованиям НИИ ревматологии РАМН, ОП имеют 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет, у 43,3% женщин и 44,1% мужчин определяются признаки остеопении. Таким образом, ОП в России страдают 14 млн человек (10% населения страны), у 20 млн состояние МПК соответствует остеопении и 34 млн жителей страны имеют реальный риск низкоэнергетических (остеопоротических) переломов. Ожидается, что в связи с старением населения число больных ОП в РФ вырастет на 1/3 к 2050 г. [10].

Максимальная костная масса достигается к 30 годам, в дальнейшем возможна ее потеря до 0,5–1,0% за 1 год. Отмечено, что потеря 10% костной массы в позвонках удваи-

вает риск переломов позвоночника. Аналогичная потеря 10% костной массы бедра способствует увеличению в 2,5 раза риска перелома шейки бедра [11]. Женщины переносят фазу ускоренной потери костной массы в течение 3–5 лет после менопаузы, что значительно увеличивает риск возможности переломов, особенно после 60 лет, при этом 80% переломов возникает у женщин старше 65 лет. Переломы вследствие ОП у женщин выявляются в 1,6 раза чаще, чем у мужчин [6, 12–14]. У женщин чаще регистрируются переломы предплечья (80%), плечевой кости (75%), бедра (70%) и позвоночника (58%). Наличие перелома одной локализации в 86% случаев отражает увеличение риска переломов любой другой локализации [6, 15].

ОП влечет за собой значительные социальные и экономические проблемы и считается «безмолвной эпидемией» [16–18]. Вследствие этого заболевания инвалидность в странах Европы по частоте превышает таковую от рака (за исключением рака легких) и сравнима с различными хроническими неинфекционными заболеваниями (ревматоидный артрит, астма и артериальная гипертензия).

Длительность госпитализации по поводу ОП для женщин старше 45 лет превышает таковую при сахарном диабете, инфаркте миокарда и раке молочной железы.

В 2000 г. общая сумма расходов, непосредственно связанных с ОП, была оценена в 31 700 млн евро. В 2050 г. с учетом ожидаемых изменений в демографии в Европе сумма затрат на лечение данной патологии может возрасти до 76 700 млн евро.

Частота смертельных исходов после перелома увеличивается примерно на 24% в год. Совокупный риск умереть от переломов бедра, предплечья и позвоночника эквивалентен рискам сердечно-сосудистых заболеваний. В 50 лет риск смерти, связанный с переломом бедра, составляет 2,8% и увеличивается с возрастом, что эквивалентно риску смерти от рака молочной железы и в 4 раза выше, чем от рака эндометрия. Кроме того, известно, что у белокожих женщин риск перелома бедра в течение жизни составляет 1:6 по сравнению с риском рака молочной железы – 1:9 [6].

## Факторы риска развития ОП

Согласно современным данным, в развитии ОП большая роль принадлежит различным факторам риска [3, 19]:

- возраст (старше 65 лет);
- низкая МПК;
- предшествующие переломы вследствие хрупкости кости, особенно с давностью не более 5 лет с момента предыдущего перелома;
- наследственность (семейный анамнез ОП);
- европеоидная раса;
- индекс массы тела более 20 кг/м<sup>2</sup> и/или масса тела менее 57 кг;
- склонность к падениям (падения относятся к независимым факторам риска развития переломов, их предупреждение уменьшает число переломов);
- системный прием глюкокортикостероидов более 3 мес;
- недостаточное потребление кальция, дефицит витамина D;
- наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ревматоидный артрит, целиакия, гипо- и гипертиреоз, хронические заболевания почек и др.);
- низкая физическая активность, длительная иммобилизация;
- курение, злоупотребление алкоголем.

В практике врача-гинеколога особого внимания требуют пациентки, относящиеся к группе риска развития постменопаузального ОП [20]:

- наличие у женщины ранней (40–44 года) или преждевременной менопаузы (36–39 лет);
- овариэктомия у пациенток молодого возраста;
- нарушения менструального цикла в анамнезе (олиго- и дисменорея, позднее начало менструаций);
- бесплодие;
- более 3 беременностей и родов;
- длительность грудного вскармливания более 6–8 мес;
- пациентки после химиотерапии по поводу рака любой локализации.

Наличие у одной пациентки нескольких факторов риска развития ОП и перелома обладает кумулятивным эффектом.

## Некоторые особенности переломов бедра и позвонков

Переломы бедра в 75% случаев встречаются у женщин, остальная часть приходится на мужчин старше 50 лет. У 5–10% пациентов, как правило, возникают повторные переломы со средним интервалом между ними 3,3 года. Переломы шейки бедра являются причиной смерти в 20–24% случаев в течение 1-го года с сохранением более высокого риска смерти в течение последующих 5 лет. Переломы этой локализации неизбежно связаны с хронической болью, ограниченной способностью к передвижению, зависимостью пациента от ухаживающих лиц. Так, у 40% пациентов наступает потеря трудоспособности, 60% больных нуждаются в дополнительной помощи через 1 год, 33% полностью зависят от ухаживающих лиц в течение 1 года после перелома шейки бедра [6, 13, 21].

Риск возникновения позвоночного перелома у 50-летних белокожих женщин составляет 16% по сравнению с 5% у белокожих мужчин. У женщины в возрасте 65 лет при наличии 1 перелома позвонка существует 1 из 4 шансов другого перелома в течение свыше 5 лет. При адекватной терапии риск может быть снижен до 1 из 8. Перелом позвонков, с одной стороны, указывает на увеличение рисков других вертебральных и невертебральных переломов. В течение ближайших 1–2 лет происходит усугубление разрушения позвонков [3, 21, 22].

Переломы позвонков являются причиной постоянной, иногда мучительной боли в спине и даже снижения легочной функции, уменьшения роста, деформаций позвоночного столба, неподвижности, увеличения числа койко-дней при госпитализации и ухудшения качества жизни пациента.

## Вопросы диагностики постменопаузального ОП

Необходимо отметить, что диагностируется только 1/3 переломов позвонков, что является всеобщей проблемой.



**Факт №1.** «Остеопороз – безмолвная эпидемия»: вовлечена каждая третья женщина после 50 лет, первый признак – переломы

**Факт №2.** Последствия переломов шейки бедренной кости: летальность в течение года – 30%

**Факт №3.** Бисфосфонаты – препараты первой линии терапии постменопаузального остеопороза

**Факт №4.** Алендроновая кислота достоверно повышает плотность кости и предупреждает переломы

**Факт №5.** «Остерепар» – европейский алендронат теперь в России по феноменально доступной цене



- Увеличивает МПК и предупреждает переломы
- Удобен в применении — приём 1 раз в неделю
- Биоэквивалентен оригинальному алендронату

МПК (Т-критерий)	Диагноз	Риск переломов	Рекомендации
от 2 до -1 SD	Норма	Низкий	Диета, упражнения, Ca <sub>2</sub> <sup>+</sup> и витамин D <sub>3</sub> (>60 лет + факторы риска)
-1 до -2,5 SD	Остеопения	Умеренный	Препараты Ca <sub>2</sub> <sup>+</sup> и витамин D <sub>3</sub> , ЗГТ, СМЭР, БФ
<-2,5 SD	ОП	Высокий	БФ, СМЭР, КТ, СР, АК (или витамин D <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> , Ca <sub>2</sub> <sup>+</sup>
<-2,5 SD + переломы	Тяжелый ОП	Очень высокий	БФ, ПТГ, КТ, СР, АК (максимально интенсивно + Ca <sub>2</sub> <sup>+</sup> )

Примечание: БФ – бисфосфонаты; ЗГТ – заместительная гормонотерапия; СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; КТ – кальцитонин; СР – стронция ранелат; АК – альфакальцидол.

Препарат	Путь введения	Кратность введения
Алендронат	Внутрь	Ежедневно или 1 раз в неделю
Ибадронат	Внутрь/внутривенно	Ежедневно или 1 раз в месяц/1 раз каждые 3 мес
Ризедронат	Внутрь	Ежедневно или 1 раз в неделю/месяц
Золедронат	Внутривенно	1 раз в год (лечение)

Так, доля нераспознанных переломов позвонков составляет 46% в Латинской Америке, 45% в Северной Америке и по 29% – в Европе, Южной Африке и Австралии [6].

Исследования IOF, проведенные в 11 странах, показали, что недооценка персонального риска ОП у женщин после менопаузы, отсутствие диалога об ОП со своим врачом и ограниченный доступ к диагностике и лечению перед 1-м переломом кости являются основой для несвоевременной диагностики и лечения патологического снижения МПК [6].

Согласно заключению IOF от 2010 г., МПК недостаточно исследуется в большинстве европейских стран. Причинами этого являются недостаточное обеспечение и доступность денситометрии, ограниченное число персонала, обученного методике сканирования, низкая осведомленность о необходимости исследования МПК.

Наиболее точные представления о состоянии МПК возможно получить при денситометрическом исследовании согласно общепринятой с 1981 г. концепции пороговой границы, повышения риска перелома кости при снижении МПК [11, 23, 24]. В современной клинической практике наибольшую приемлемость получила двуэнергетическая рентгеновская денситометрия, являющаяся наиболее информативной и достоверной по интегральной оценке МПК. Двуэнергетическая денситометрия отражает состояние костей скелета по программе «все тело», имеет большую разрешающую способность и меньшую лучевую нагрузку (при моноэнергетической денситометрии – 3–4 миллирентгена, при двуэнергетической – 2–3). Существующая погрешность аппаратов в 1–2% вполне допустима для клинических исследований [23].

Минерализация кости отражается 2 показателями: минеральным содержанием кости (г/см) и МПК (г/см<sup>2</sup>). Разница между имеющейся МПК и среднетеоретическим пиком у эталона называется Т-критерием. При проведении денситометрии костей определяется SD-стандартное квадратичное отклонение от возрастной и половой нормы [7, 16].

Риск перелома кости связан с абсолютными значениями МПК позвоночника и шейки бедра; 95% переломов у пожилых людей происходят при МПК поясничного отдела позвоночника – ниже 1,0 г/см<sup>2</sup>, шейки бедра – ниже 0,750 г/см<sup>2</sup>. Риск перелома бедра возрастает при каждом снижении МПК на одно стандартное отклонение (1SD) от нормы [18]. Снижение МПК в одном участке не отражает изменения в другом отделе скелета, так как потеря МПК идет быстрее в менее нагруженных отделах и только в случае снижения средней МПК ниже определенного порога (нижней границы нормы) риск перелома значительно возрастает [16].

### Лечение и профилактика ОП

ОП, как правило, протекает бессимптомно, пока не произойдет перелом. Фармакологическое лечение показано пациентам с ОП, лицам с отягощенным анамнезом (клиническим, морфологическим) по переломам бедра или позвоночника, а также пациентам с низкой МПК в зависимо-

сти от риска переломов [7].

Согласно рекомендациям National Osteoporosis Foundation [13], фармакотерапия ОП показана женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте 50 лет и старше, у которых имеются:

- перелом бедра или позвонков (позвоночный перелом может быть клиническим или морфометрическим – выявленным только на рентгенограмме);
- другие предшествующие переломы и низкая костная масса (Т-критерий от -1,0 до -2,5 в бедренной кости – neck, total, или позвоночнике);
- Т-критерий менее -2,5 в шейке бедренной кости, всего бедра, позвоночника или наличие вторичных факторов риска ОП (прием глюкокортикостероидов, полная иммобилизация);
- низкая МПК (Т-критерий от -1,0 до -2,5 в бедренной кости – neck, total, или позвоночнике) и наличие вторичных причин, связанных с высоким риском переломов (прием глюкокортикостероидов, полная иммобилизация и др.).

Лечение ОП необходимо также проводить при Т-критерии менее -1 и наличии отягощенного семейного анамнеза по переломам кости вследствие ОП; при Т-критерии менее -1,5 и приеме глюкокортикостероидов.

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ОП (О.М.Лесняк и соавт., 2010), профилактика и лечение ОП подразделяется на нефармакологические и фармакологические вмешательства [3]. К нефармакологическим методам относят: адекватную физическую активность, профилактику падений, использование протекторов бедра и проведение образовательных программ.

Фармакологические вмешательства подразумевают адекватную патогенетическую терапию ОП группами препаратов:

- замедляющих костную резорбцию (бисфосфонаты, лососевый кальцитонин, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, эстрогены, ингибитор RANK-L);
- ускоряющих костеобразование (паратиреоидный гормон);
- подавляющих резорбцию костной ткани и одновременно усиливающих ее формирование (стронция ранелат).

Одновременно с препаратами, применяемыми для лечения ОП, показано назначение комбинированных препаратов кальция, витамина D и его активных метаболитов. Рекомендуемые для женщин дозы кальция – не менее 1200 мг/день, доза 1500 мг/день и более улучшает результат и снижает риск ОП. Витамин D применяется в дозе 800–1000 МЕ/день [5].

В Клинических рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу (2005 г.) говорится о том, что выбор препарата для восстановления МПК зависит от степени тяжести остеопении, ОП (табл. 1) [16].

В настоящее время к препаратам первой линии для лечения ОП относят БФ, которые подавляют патологическую

резорбцию костной ткани, восстанавливают положительный баланс между резорбцией и формированием кости [25]. Бисфосфонаты (табл. 2) имеют различные пути введения и кратность приема [7].

Доказано, что БФ обеспечивают снижение риска переломов позвонков на 62%, а внепозвоночных переломов – на 69% в группе повышенного риска у пациенток с тяжелым ОП. О.М.Лесняк [3] указывает, что у женщин в постменопаузе азотсодержащие БФ повышают МПК как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедра.

Одним из наиболее изученных представителей данного класса препаратов является алендронат. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что алендронат снижает относительный риск новых переломов позвонков на 48%, внепозвоночных переломов – на 49%, перелома шейки бедра – на 55%. Лечение алендронатом эффективно уже к концу 1 года приема у 95% пациентов [17]. В ранней менопаузе при риске ОП алендронат увеличивает или поддерживает МПК, а в постменопаузе снижает риск переломов бедра и предплечья. Комбинация алендроната и заместительной гормонотерапии в постменопаузе увеличивает МПК в шейке бедра и позвоночнике.

Одним из значимых факторов эффективности лечения и профилактики ОП является приверженность пациентов к проводимой терапии. При этом доступность лекарства зачастую играет решающую роль, поскольку пациенты вынуждены принимать препараты длительно, иногда пожизненно. Способствовать повышению комплаенса терапии позволяют современные, качественные, высокоэффективные генерические препараты, которые при этом значительно дешевле оригинальных продуктов.

В настоящее время в России зарегистрирован и доступен для пациентов препарат Остерепар® (алендроновая кислота) производства фармацевтического завода «Польфарма» АО (Польша). Препарат выпускается в таблетках для приема внутрь. Рекомендованный режим дозирования – 70 мг 1 раз в неделю. В 2003 г. проводилось изучение биоэквивалентности препарата Остерепар® с оригинальным алендронатом [26]. На основании полученных результатов сделан вывод, что тестируемый алендронат биоэквивалентен референсному препарату при приеме в дозе 70 мг натощак. Препараты переносились хорошо, без развития значительных побочных эффектов.

## Заключение

ОП – условно-предотвратимое заболевание. Своевременная профилактика патологического снижения МПК, раннее начало фармакологического и нефармакологического воздействия являются залогом предотвращения серьезного, иногда угрожающего жизни осложнения – перелома кости.

## Литература

1. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова, Г.М.Савельевой, И.Б.Манухина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009.
2. Еришова О.Б. Современные стратегии профилактики остеопороза. Профилактическая медицина. 2009; 6: 14–20.
3. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз: клинические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2010.

4. Риггз БЛ, Мелтон Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. ЗАО «Издательство Бинум», 2000; с. 309–13.
5. EFFE and NOF. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? Osteoporos Int 1997; 7: 1.
6. International Osteoporosis Foundation 2010. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html#factsheet-category-22>.
7. Iuy MA. Improving Osteoporosis Screening and Treatment in Older Adults to Prevent Fragility Fractures. [www.medscape.org](http://www.medscape.org).
8. Остеопороз. Под ред. А.И.Воложина, В.С.Оганова. М.: Практическая медицина, 2005.
9. Jobnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2006; 17: 1726.
10. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2011; 2: 7–10.
11. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 2000; 15: 721.
12. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: 2010 Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17 (1): 25–54.
13. National Osteoporosis Foundation. Advocacy News & Updates. America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass. Accessed April 18, 2011. Available at: <http://www.osteoporosisnews.org/advocacy/prevalence/index.htm>
14. National Osteoporosis Foundation. Fast Facts. Accessed April 18, 2011. Available at: <http://www.nof.org/node/40>
15. Kanis JA, Jobnell O, de Laet C et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004; 35: 375.
16. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И.Беневоленской, О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
17. Лесняк О.М., Санникова О.Ю. Терапия нарушений метаболизма костной ткани. Русский медицинский журнал, 2010.-N 11.-С.735-738.
18. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. В кн.: Руководство по остеопорозу. М.: Бинум, 2003: 10–53.
19. WHO. FRAX® WHO fracture risk assessment tool: calculation tool. Accessed February 14, 2011. Available at: <http://www.sbef.ac.uk/FRAX>
20. Серов В.Н., Михайлова О.И., Блинова Т.В. Основные принципы профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. Рос. мед. журн. 2009; 16: 1009–12.
21. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. North American Menopause Society 2010; 13.
22. Лесняк О.М. Новый взгляд на здоровье женщины в период постменопаузы. Исследование WHI. Результаты и выводы. Международный журнал медицинской практики. 2006; 3: 74–5.
23. Петак С.М. Денситометрия: интерпретация результатов исследования. Остеопороз и остеопатия. 2004; 2: 11–3.
24. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов. Остеопороз и гастроэнтерологические заболевания. 7 октября 2003, пересмотр июнь 2004.
25. Еришова О.Б. Бисфосфонаты в терапии остеопороза. Акцент на алендронат. Рос. мед. журн. 2008; 24: 1626–8.
26. Результаты рандомизированного исследования с двойным перекрестом по изучению биоэквивалентности алендроната в таблетках по 70 мг и фосамакса при однократном введении по 1 таблетке натощак у здоровых добровольцев. 2003.

————— \* —————