

Новые подходы к лечению остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде в практике эндокринолога

15-16 декабря 2009 года в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Третья всеукраинская эндокринологическая неделя» – одно из основных событий года для эндокринологов, которое собрало ведущих специалистов страны для обсуждения наиболее важных научных и научно-практических вопросов. В рамках конференции состоялась секция «Остеопороз и эндокринные заболевания», ставшая ответом на растущий интерес к проблеме остеопороза в практике эндокринолога в связи с осознанием высокой распространенности и крайне тяжелых последствий этой патологии.

Президент Украинской ассоциации остеопороза, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Владислав Владимирович Поворознюк в докладе «Новые подходы в лечении остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде» рассказал о распространенности и особенностях остеопороза в практике врача-эндокринолога, а также о современных подходах к лечению.



– Согласно определению ВОЗ остеопороз – хроническое заболевание костной ткани, которое характеризуется снижением костной массы и нарушением микроархитектуры кости и сопровождается повышением хрупкости кости и риска переломов.

В последние годы проблема остеопороза приобрела особое значение, что обусловлено существенным старением населения и увеличением количества женщин в постменопаузальном периоде.

Ранними жалобами у женщин с остеопорозом в постменопаузальном периоде являются боль и чувство дискомфорта в спине, снижение двигательной активности. При измерении роста можно заметить его снижение на 3-4 см и более по сравнению с ростом до 40 лет. Особое внимание необходимо обратить на наличие перелома лучевой кости в типичном месте при падении на вытянутую руку у женщин в постменопаузальном периоде, который является диагностическим признаком остеопороза. При этом следует помнить, что наличие перелома лучевой кости увеличивает риск переломов бедренной кости в 2 раза, а переломов позвонков – в 5 раз. В более поздних стадиях может наблюдаться выраженный кифоз (вдовий горб), переломы позвонков и других костей (при остеопорозе наиболее типичные локализации – проксимальный отдел бедренной кости, запястье, плечевая кость, кости таза и ребра). Почти у каждой третьей женщины в возрасте 65 лет и старше наблюдается как минимум один остеопоротический перелом. Только в США по причине остеопороза ежегодно регистрируется 250 тыс. переломов бедренной кости, 250 тыс. переломов костей предплечья и 700-750 тыс. вертебральных переломов.

Остеопоротические переломы оказывают существенное влияние на заболеваемость и смертность населения.

Вследствие переломов бедренной кости средняя продолжительность жизни уменьшается на 12-15%. Суммарный риск остеопоротических переломов у женщин в возрасте 50 лет составляет 39,7%, у мужчин – 13,1% (I. Jupsin, J. Collette, Y. Henrotin et al., 2005).

Переломы являются центральной проблемой остеопороза. Но также следует помнить и о других сопутствующих состояниях, сопровождающих остеопороз и значительно снижающих качество жизни пациенток: боль в спине, снижение роста и нарушение осанки, депрессия, нарушение социальной адаптации, нарушение дыхательной функции, повышение частоты госпитализации и потребности в наблюдении медицинского персонала (рис. 1). Согласно Gehlbach et al. (2000), лишь треть переломов позвонков, которые определяются рентгенологически, диагностируются, и только треть из диагностированных пациентов получают терапию. В свете существующей проблемы эффективная терапия остеопороза у женщин в постменопаузе уже давно является предметом обсуждения и научного поиска. В связи с этим в 2009 году по инициативе Ассоциации ревматологов Украины

и Украинской ассоциации остеопороза были созданы первые национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению системного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде.

Согласно этим рекомендациям особое внимание необходимо уделять выявлению лиц группы риска переломов в рутинной клинической практике. С этой целью предлагается использовать тест Международного фонда остеопороза. Тест включает вопросы относительно наличия остеопоротических переломов или кифоза у родителей, наличия низкоэнергетических переломов или снижения роста в анамнезе, склонности к падениям, низкой массы тела (ИМТ < 19 кг/м²), приема глюкокортикоидов, ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний кишечника. Что касается образа жизни, то увеличению риска переломов способствуют злоупотребление алкоголем и курение, низкая физическая активность, недостаточное потребление кальция с пищей и редкое пребывание на солнце.

Кроме того, в тесте из наиболее актуальных в практике врача-эндокринолога звучат вопросы о наличии нарушений функций щитовидной или паращитовидной желез, сахарного диабета; а также ранней менопаузы (до 45 лет), перенесенной операции по удалению яичников в возрасте до 50 лет без последующей заместительной гормональной терапии (ЗГТ), отсутствии менструаций в течение 12 месяцев и более в анамнезе, если это не было связано с беременностью, менопаузой или удалением матки. Согласно мнению экспертов при наличии остеопоротических переломов в анамнезе, а также любых факторов риска переломов в возрасте старше 65 лет рекомендовано начало терапии без проведения денситометрического

исследования. У женщин моложе 65 лет без перелома лечение необходимо начинать при таких значениях Т-показателя: < -1 SD, когда установлен семейный анамнез остеопороза; < -2 SD при терапии глюкокортикоидами в анамнезе; < -2,5 SD, если выявлены любые другие факторы риска переломов.

Рекомендации по лечению пациентов включают два основных направления: коррекция образа жизни и медикаментозная терапия. Женщинам с остеопорозом в постменопаузе показаны физическая активность, профилактика падений, коррекция питания (употребление кальция минимум 1000 мг в сутки, 800 МЕ витамина D и белка не менее 1 г/кг массы тела). Необходимо обратить внимание на то, что назначение препаратов кальция и витамина D относится именно к коррекции питания, а не к медикаментозной терапии остеопороза. Целью же медикаментозной терапии является регенерация новой и прочной костной ткани для снижения риска переломов.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде и первым Украинским рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, стронция ранелат (Бивалос®) рекомендован как препарат первой линии терапии.

Бивалос® также является препаратом первой линии терапии согласно рекомендациям таких стран как Франция, Италия, Испания, Бельгия и др. Базируясь на данных клинических рандомизированных исследований, защиту от разных видов переломов, как вертебральных, так и невертебральных, у разных пациенток (с переломами в анамнезе и без переломов) из препаратов первой линии

обеспечивает только стронция ранелат (Бивалос®) (табл.). В рекомендациях стронция ранелату (Бивалосу) посвящен отдельный раздел, где отмечается его наиболее длительная защита от остеопоротических переломов (8 лет) и эффективность у широкого спектра постменопаузальных пациенток, включая очень пожилых женщин старше 80 лет и женщин старше 74 лет с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) бедренной кости. В рекомендациях отмечены также уникальные механизмы действия Бивалоса, направленные на стимуляцию формирования костной ткани.

Под руководством Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза было проведено первое в Украине исследование БАЛАНС (БивАЛос® для лечения постменопаузального остеопороза), посвященное изучению влияния стронция ранелата (Бивалоса) на МПКТ и вертебральный болевой синдром у женщин в постменопаузальном периоде (В.В. Поворознюк, Н.И. Дзюрович, Т.В. Орлик, В.М. Вайда, 2008). Стронция ранелат (Бивалос®) уже через 6 мес терапии существенно (на 45%) уменьшал выраженность вертебрального болевого синдрома (p=0,005) и на 33% улучшал самочувствие пациенток (p=0,0001) с остеопорозом в постменопаузальном периоде. Терапия стронция ранелатом (Бивалосом) достоверно увеличивала МПКТ поясничных позвонков на 3,4% через 6 мес (p=0,03), на 5,1% через 9 мес (p=0,02), на 7,7% через 12 мес лечения (p=0,04) и МПКТ бедренной кости на 1,9% через 6 мес, на 3,7% через 9 мес и на 4,1% через 12 мес лечения (p=0,01).

Таким образом, клинические преимущества стронция ранелата (Бивалоса) в защите от переломов, увеличении МПКТ и снижении выраженности вертебрального болевого синдрома, показанные в международных клинических исследованиях, были подтверждены опытом украинских специалистов.

В докладе «Остеопороз у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузальном периоде: действительно ли «полезно» ожирение? Взгляд эндокринолога» заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский коснулся патогенеза и особенностей терапии остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде.



– Согласно международным статистическим данным от 30% до 50% женщин старше 50 лет имеют высокий риск переломов. В первые 10 лет после наступления менопаузы теряется до 50% костной массы. При этом 80% переломов происходит еще на этапе остеопении. Естественно, самыми опасными последствиями остеопороза являются остеопоротические переломы.

Установлено существование так называемого каскада переломов, а именно: наличие перелома запястья в 2 раза увеличивает риск развития переломов позвонков, наличие перелома позвонка в 5 раз увеличивает риск развития перелома бедра, перелом бедра в 2 раза увеличивает риск смерти. Наша основная задача – остановить этот каскад. Однако, известно, что дефицит эстрогенов в менопаузе всегда приводит к ускорению костной резорбции. В чем причина того, что в постменопаузальном периоде остеопорозом страдают 30-50% женщин? Причиной потери костной массы является дисбаланс костного обмена: снижение формирования кости остеобластами на фоне ускоренной резорбции остеокластами. Дефицит эстрогенов в постменопаузальном периоде приводит к увеличению количества цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и факторов роста ИФР-1, 2, β (усиливают резорбтивную активность остеокластов), к снижению активности α-гидроксисилазы



Рис. 1. Тяжелые последствия остеопороза

Препарат	Влияние на риск переломов позвонков		Влияние на риск невертебральных переломов	
	Остеопороз	Остеопороз с переломом (а)	Остеопороз	Остеопороз с переломом (а)
Стронция ранелат (Бивалос®)	+	+	+(в т. ч. бедренной кости)	+(в т. ч. бедренной кости)
Алендронат	+	+	НД	+(в т. ч. бедренной кости)
Ризедронат	+	+	НД	+(в т. ч. бедренной кости)
Ибандронат	НД	+	НД	+(б)
Золендронат	+	+	НД	НД(+в)

Примечание: НД – нет данных; а – женщины с переломами в анамнезе; б – по данным только подгруппы больных (ретроспективный анализ); в – смешанная группа больных с/без множественных переломов тел позвонков.
* Все препараты применялись в комплексе с препаратами кальция и витамина D.
(Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению системного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде утверждены президиумом Ассоциации ревматологов Украины 10.06.2009 г. Укр. ревматол. журн. – 2009. – № 3 [37].)

и замедлению образования активных метаболитов витамина D, снижению секреции кальцитонина и увеличению паратгормона. Не менее часто женщины в постменопаузальном периоде страдают метаболическим синдромом. Так, по данным E.T. Roehlman (1995), у 60% женщин в постменопаузальном периоде увеличивается масса тела за счет увеличения жировой и снижения мышечной массы, перераспределения жировой ткани в абдоминально-висцеральное пространство.

Важным является вопрос о роли метаболического синдрома как фактора риска остеопороза у женщин.

По данным IDF (2005), к критериям метаболического синдрома относится абдоминальное ожирение + два критерия из следующих: гипертриглицеридемия ($\geq 1,7$ ммоль/л), снижение ХС ЛПВП ($< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин, артериальная гипертензия (САД ≥ 130 мм рт. ст. или ДАД ≥ 85 мм рт. ст.), снижение толерантности к глюкозе (уровень тощаковой глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л или диагностированный СД). Распространенность метаболического синдрома составляет от 14% до 24% населения, причем в возрасте 50-69 лет его распространенность одинакова у мужчин и женщин, а после 70 лет – более высокая у женщин. Долгое время существовала так называемая эстрогеновая гипотеза защиты от остеопороза. Она состояла в том, что в постменопаузальном периоде увеличенная масса тела обладает «защитным» эффектом в отношении потери костной ткани: предполагалось, что при снижении уровня циркулирующих эстрогенов в жировой ткани активизируется превращение андрогенов, вырабатываемых надпочечниками, в эстрогены путем ароматизации (B. Drinkwater, 1990; H. Judd et al., 1982; R. Barbieri, 1992). Тогда совершенно логично возникает вопрос, насколько повышенная масса тела у женщин в постменопаузальном периоде защищает от переломов? Однако, мы можем обратить внимание на ряд других фактов. Прежде всего повышенная масса тела увеличивает риск падений и переломов и практически всегда сопровождается низкой физической активностью, что является фактором риска остеопороза (IOF, 2008).

Кроме того, дефицит инсулина оказывает непосредственно повреждающее действие на клетки костной ткани за счет глюкозотоксичности. Микрососудистые нарушения провоцируют развитие остеопении и ускорение костного метаболизма, а гипергликемия приводит к мальабсорбции кальция в связи с нарушением метаболизма витамина D. Циркуляция гликозилированных протеинов стимулирует синтез цитокинов, которые в свою очередь инициируют низкоинтенсивное воспаление с активацией резорбции костной ткани (В.А. Олійник, В.В. Поворознюк, 2002). И наконец, еще в 1997 г. Рьерсон было показано, что ключевая роль в регуляции резорбтивной активности остеокластов принадлежит повышению концентрации ИЛ-6, которое обычно прямо пропорционально массе тела, нарушению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности. Таким образом, при наличии метаболического синдрома у женщин в постменопаузальном периоде имеет место борьба двух патогенетических факторов: эстрогеновой защиты и инсулинорезистентности.

Что же показывают данные эпидемиологических исследований в этой популяции пациентов? Национальное американское исследование здоровья и питания (сравнение NHANES III 1988-1994 и NHANES IV 1999-2002) показало, что при увеличении

количества пожилых женщин с повышенной массой тела с 62% до 68% количество женщин с остеопорозом практически не снизилось (18,8% vs 16,8%). В отношении минеральной плотности костной ткани существуют также довольно противоречивые данные. В частности, в публикации S. Yaturu et al. (2009) было показано, что наличие метаболического синдрома сопряжено с повышением частоты остеопении и остеопороза. Более того, крупное эпидемиологическое исследование у более чем 8 тыс. пациентов Rancho Bernardo (D. Muchlen et al., 2007) продемонстрировало, что частота неverteбральных переломов достоверно выше у пациентов с метаболическим синдромом.

Таким образом, патогенетические механизмы инсулинорезистентности являются гораздо более значимыми, чем эстрогеновая защита в отношении потери костной массы и повышения риска переломов у постменопаузальных женщин с метаболическим синдромом.

В свете представленных данных резонно может возникнуть вопрос о роли ЗГТ у женщин с метаболическим синдромом и остеопорозом в постменопаузальном периоде. Согласно положению International Menopause Society, современная ЗГТ показана для лечения вегетососудистых и психоэмоциональных нарушений, профилактики остеопороза и должна проводиться не более 5 лет (Conclusion of the North American Menopause Society, 2008). При этом для предотвращения рисков новообразований молочной железы и эндометрия оценка соотношения польза/риск должна проводиться ежегодно (WHI, 2002). В отношении костной ткани ЗГТ обладает антирезорбтивным действием и отнесена к препаратам второй линии в терапии остеопороза согласно Европейским рекомендациям по лечению остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде (Kanis et al., 2008). В то же время согласно Position statement on Practice of Climacteric (2003) препараты ЗГТ утверждены органами фармаконадзора многих стран для профилактики остеопороза, но ни в одной из них они не рекомендованы для лечения.

Поэтому при наличии метаболического синдрома необходима эффективная коррекция его компонентов. Для лечения остеопороза женщинам в постменопаузальном периоде необходимо назначение антиостеопоротических препаратов.

С этой точки зрения, наиболее эффективным является препарат стронция ранелат (Бивалос®). Появление этого инновационного лекарственного средства позволило открыть новый подход в лечении остеопороза: регенерацию новой прочной костной ткани. Дело в том, что на предыдущем историческом этапе лечения остеопороза была возможность лишь остановить процесс костной резорбции. Для этого использовались препараты, называемые антирезорбентами: бисфосфонаты и кальцитонин. Однако антирезорбтивный эффект этого класса препаратов не является достаточным: даже при остановке процесса остеорезорбции, субединицы костной ткани, пораженной остеопорозом, уже не заменяются новыми. Благодаря уникальному механизму действия стронция ранелат (Бивалос®) стимулирует остеобласты и восстанавливает микроархитектуру кости как на кортикальном, так и на трабекулярном уровне. Таким образом, регенерируется новая прочная костная ткань. Данные международных исследований дают основания считать, что Бивалос® имеет ряд преимуществ в улучшении микроархитектуры кости по сравнению с бисфосфонатами. Так, в двойном слепом

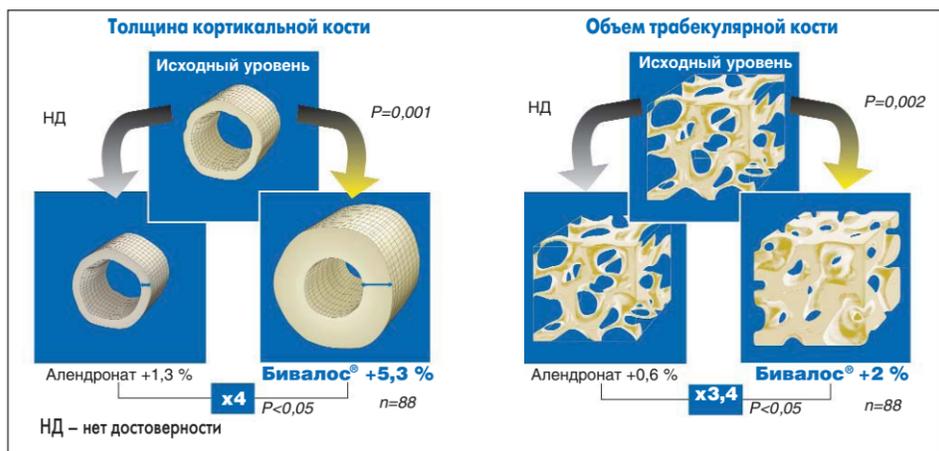


Рис. 2. Влияние препарата Бивалос® на толщину и объем трабекулярной кости



Рис. 3. Стронция ранелат (Бивалос®) – наиболее эффективная защита от переломов бедренной кости

исследовании 88 пациенток с впервые выявленным остеопорозом рандомизировали в две группы – приема Бивалоса или алендроната (как референтного представителя группы бисфосфонатов). Результаты микрокомпьютерной томографии показали, что через год терапии Бивалосом толщина кортикальной кости была в 4 раза больше, чем при лечении алендронатом ($p < 0,05$), а объем трабекулярной кости в 3,4 раза больше ($p < 0,05$), в то время как при лечении бисфосфонатом не было достоверных изменений микроархитектуры кости (D. Rizzoli, et al., 2009) (рис. 2).

Учитывая основную цель лечения остеопороза – защиту от переломов, важно, насколько такой механизм действия обеспечивает клинические преимущества для пациентки в сравнении с терапией антирезорбтивного действия. Сейчас европейские эксперты (CONSORT – Консолидированные стандарты представления результатов исследований) рекомендуют для оценки эффективности защиты от переломов использовать показатель NNT (Number Needed to Treat) – количество пациентов, которых необходимо пролечить для предупреждения одного перелома. Чем меньше этот показатель, тем эффективнее препарат. Клинические преимущества Бивалоса в предупреждении переломов

как позвонков, так и бедра подтверждены в международных клинических программах с участием свыше 8 тыс. пациентов. При этом показатель NNT при оценке защиты от переломов позвонков составляет 9. Следовательно, применение Бивалоса для регенерации костной ткани является более эффективным в отношении предупреждения переломов, нежели терапия антирезорбтивного действия (согласно опубликованным данным для разных представителей бисфосфонатов, NNT при оценке защиты от переломов позвонков составляет от 14 до 20). Бивалос® демонстрирует безусловные преимущества для пациентов в отношении профилактики переломов бедра (рис. 3). По показателю NNT при лечении Бивалосом перелома бедренной кости избежит каждая 48 пациентка, в то время как при лечении антирезорбтивной терапией – лишь каждая 91 (J.D. Ringe et al. Rheumatol Int., 2009).

Таким образом, Бивалос® (стронция ранелат) рекомендован как препарат первой линии терапии остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде для регенерации новой прочной костной ткани и эффективной защиты от переломов любой локализации.

Подготовила Юлия Клименко



БИВАЛОС®

Стронция ранелат, 2 г

Регенерация костной ткани – самая сильная защита от переломов

Для всех Ваших пациенток с остеопорозом старше 50 лет

- ✓ с болью в спине
- ✓ со снижением роста
- ✓ с переломами в анамнезе

Рекомендация Ассоциации ревматологов Украины: препарат 1-го выбора¹

Только Бивалос регенерирует кость¹ для самой сильной защиты от переломов²⁻⁹

1 пакетик на ночь

1. Rizzoli R, Felzani D, Laroche M, et al. (Osteoporosis International). 2009. № 19. 20: 163-166. 2. Meunier P.J., Roux C, Seeman E, et al. N Engl J Med. 2004. 350:459-468. 3. Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:2816-2822. 4. Black D.M., Cummings S.R., Karpl D.B., et al. Lancet. 1996; 348:1535-1541. 5. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., et al. JAMA. 1999; 282:1344-1352. 6. Chant C.H. II, Shag A., Christiansen C, et al. J Bone Miner Res. 2004. 19:1241-1249. 7. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R, et al. N Engl J Med. 2007; 356:1509-1522. 8. Chant C. II, Engelhardt M., Azis M., Eur Musculoskeletal Review 2006; Osteoporosis 79-83. 9. Mac Clung M.R., Geusens P., Miller P.D., et al. N Engl J Med. 2001; 344:333-340. 10. В.Н. Коваленко, В.В. Поворознюк, О.П. Бортуляк и соавт. Украинский Ревматологический Журнал. №3(37) 2009.

Показания к применению: лечение постменопаузального остеопороза для снижения риска переломов позвоночника и бедра. Противопоказания: повышенная чувствительность к стронцию ранелату или любому из вспомогательных веществ препарата. Побочные эффекты: другие лекарственные препараты: кислые и кисловатые продукты, а также лекарственные препараты, содержащие кальций, могут снижать биодоступность стронция на 60-70%. Поэтому прием препарата Бивалос® и указанных веществ должен разделяться промежутком не менее 2 ч. Прием антацидных препаратов может приводить к незначительному замедлению всасывания стронция ранелата, поэтому их рекомендуется применять не менее, чем через 2 ч после приема Бивалоса. При применении антацидов путем традиционной или энтеральной подачи препарат Бивалос® следует принимать. Побочные действия: тошнота, диарея, головная боль. Данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно проходят самостоятельно без отмены препарата. Возможны возникновения реакций со стороны кожи и костно-мышечной системы. В ряде случаев возможно развитие реакции гиперчувствительности тяжелой степени, сопровождающейся кожной сыпью, эритемой и обидными симптомами. В случае возникновения любых реакций гиперчувствительности со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки необходимо сразу же прекратить прием препарата и обратиться к врачу. Обязательна консультация с врачом по медицинскому использованию препарата. Особенности применения: прием препарата Бивалос® и пациентов с нарушением функции почек и у больных пожилого возраста отсутствует необходимость в коррекции дозы препарата Бивалос®. Бивалос® следует с осторожностью применять у пациентов с повышенной риском выведения кальция (БТЗ), включая пациентов с БТЗ в анамнезе. Лечение тремором включает необходимость мониторинга электролитов и проведения профилактики БТЗ. Наличие у Бивалоса вспомогательного вещества алгарем может вызвать незначительную реакцию у больных с фенилкетонурией. Устные вопросы по рецепту врача. Для получения более точной информации обращайтесь к источнику на медицинском портале препарата.

www.servier.ua

Сервис Укрэйн
Киев, ул. Ватутру, 24. Тел: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40
Р.г. 93 Укрэйн № UA/0403/01/01