

© Чумакова О.В., Картамьшева Н.Н., 2003

О.В. Чумакова, Н.Н. Картамьшева

ОСТЕОПЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва

Снижение минеральной плотности костной ткани — остеопения — рассматривается в настоящее время как серьезная проблема для клиницистов, в том числе педиатров. Остеопороз, как крайнее проявление остеопении, является частой причиной инвалидности у детей и взрослых, резко снижая качество жизни этих пациентов, и требует проведения своевременной и адекватной диагностики и коррекции.

Возрастные аспекты снижения минеральной плотности костей имеют большое значение. В последние годы все чаще высказываются обоснованные предположения, что истоки остеопороза лежат в детском и особенно подростковом возрасте. Считается, что пиковая костная масса — наивысшее значение костной массы, достигнутое в результате нормального роста до момента физиологической потери костной ткани, генетически детерминирована [1]. Однако целый ряд заболеваний детского возраста, прием ряда препаратов, вредные привычки, нерациональное питание нарушают формирование пиковой костной массы и способствуют развитию остеопении.

Остеопения — неспецифический собирательный термин, означающий снижение костной массы (по данным денситометрии Z-score менее -1). Остеопороз — наиболее частый вариант метаболических остеопатий. Это заболевание, в основе которого лежит снижение костной массы и нарушение архитектоники костной ткани, которые приводят к хрупкости костей и переломам (по данным денситометрии Z-score менее -2,5) [1].

Терапия остеопороза направлена на замедление потери костной массы, частичное ее восстановление, устранение болевого синдрома, снижение риска переломов, улучшение качества жизни этих больных. У детей в ряде случаев удается добиться значительного прироста костной массы, вплоть до нормальных значений.

Современные подходы к коррекции снижения костной массы основываются на представлениях

о кости как динамической системе, в которой постоянно и одновременно протекают процессы резорбции и образования костной ткани — костного ремоделирования, имеющего в своей основе взаимодействие двух клеточных линий — остеобластов и остеокластов [2].

Остеокласты, резорбируя кость, формируют лакуны. В дальнейшем активируются остеобласты, которые наполняют лакуны остеоидом, коллагеном и другими белками костного матрикса. Затем происходит витамин D-зависимый и кальцийзависимый процесс минерализации остеоида.

Снижение костной массы — результат рассогласования процессов резорбции и формирования костной ткани. Исходя из этого, целью коррекции остеопении является не просто воздействие на один из двух разнонаправленных процессов костного ремоделирования, а восстановление баланса между ними, при этом уровень метаболизма костной ткани должен приближаться к физиологическому [1, 3].

Длительное время остеопороз считался заболеванием пациентов старшей возрастной группы. В связи с чем на сегодняшний день наиболее разработаны и изучены подходы к коррекции снижения костной массы, связанного со старением и изменением гормонального фона в период менопаузы у женщин. Широко исследуются возможности лечения вторичной остеопении, главным образом, стероид-индуцированной; подавляющее большинство работ при этом также посвящено коррекции снижения костной массы у взрослых.

С учетом патогенеза остеопороза в настоящее время изучается эффективность двух групп препаратов, влияющих на костное ремоделирование, — костеобразующих средств, действие которых направлено на восстановление утраченной костной массы, и «костных антирезорбентов», способных замедлять потерю костной массы.

К костеобразующим средствам, способным вызвать восстановление утраченной костной массы,

относят натрия фторид, фрагменты паратиреоидного гормона, а также факторы роста, такие как инсулиноподобный фактор роста и трансформирующий фактор роста- β_1 [4].

Достаточно хорошо изученным среди стимулирующих костеобразование препаратов является натрия фторид. Этот препарат существенно повышает костную массу, по-видимому, стимулируя пролиферацию и дифференциацию остеобластов [5]. При этом он влияет на кристаллическую структуру кости и может увеличивать ее хрупкость [6]. В некоторых исследованиях установлено, что применение натрия фторида не уменьшает частоту переломов у больных с остеопорозом, несмотря на существенное увеличение костной массы [7]. Решением выявленной проблемы будет, по-видимому, подбор адекватной терапевтической дозы указанного препарата. Однако в связи с его высокой токсичностью потребуются мониторинг уровня натрия фторида в сыворотке для поддержания терапевтической концентрации. В педиатрической практике фториды не применяются, что обусловлено отсутствием возможности мониторинга концентрации препарата в крови, трудностью подбора лечебной эффективной дозы и тяжелыми побочными проявлениями передозировки.

В последние годы все большее внимание врачей привлекает Остеогенон — препарат, содержащий оссеин-гидроксиапатитный комплекс, а также факторы роста, в частности, трансформирующий фактор роста- β , что, по-видимому, обуславливает его костеобразующую активность. Препарат достаточно эффективен при лечении остеопении различной степени выраженности, в том числе, соответствующей остеопорозу; не имеет существенных побочных действий при длительном применении. Существуют попытки использования Остеогенона как в виде монотерапии остеопении, так и в комбинации с антирезорбтивными препаратами. Несомненным достоинством его является выраженный анальгезирующий эффект [8]. Имеющиеся в настоящее время данные о рандомизированных исследованиях по применению оссеин-гидроксиапатитного комплекса касаются только взрослых пациентов.

В целом следует отметить, что применение костестимулирующих средств с целью коррекции остеопении в настоящее время весьма ограничено и вызывает большие споры. В то же время достаточно широко используются препараты второй группы — «костные антирезорбенты».

К «антирезорбентам» относят кальций, препараты витамина D, кальцитонин, бисфосфонаты, эстрогены. Эти препараты максимально эффективны при коррекции остеопении, не достигающей значений, соответствующих остеопорозу. Действие антирезорбтивных препаратов обладает в большей степени профилактической направленностью, предотвращая значительную потерю костной массы за счет подавления костной резорбции [9]. Увели-

чение костной массы при применении этих препаратов вследствие временного нарушения сопряженности процессов ремоделирования является, по-видимому, преходящим. Величина прироста костной массы (6—8 %) оказывается меньше, чем при лечении костеобразующими средствами. Тем не менее в последние годы обсуждается потенциальная эффективность некоторых антирезорбтивных препаратов (кальцитонин, бисфосфонаты) у больных со значениями остеопении, соответствующими остеопорозу [10—12].

Среди «костных антирезорбентов» наиболее широкое применение получили препараты кальция. Определение потребности в кальции у больных с остеопенией в настоящее время обсуждается, однако принято считать, что у взрослых пациентов в дополнение к ежедневному употреблению с пищей при лечении следует назначать от 800 до 1500 мг элементарного кальция в день [1]. Среди множества препаратов кальция наиболее приемлемыми являются на сегодняшний день средства, содержащие кальция карбонат (Кальций Сандоз, Витакальцин, Остеокеа). Главное преимущество их состоит в том, что они содержат 40% элементарного кальция, тогда как кальция фосфат — 24%, цитрат — 17%, глюконат — 10%. Однако кальция карбонат может вызывать запоры и метеоризм, а при ацидном состоянии — нерастворим и плохо абсорбируется; у этих больных кальция карбонат принимается только во время еды [13]. Кальций, назначаемый в виде цитрата (Кальций Седико) и фосфата, более растворим и лучше абсорбируется у пациентов с ахлоргидрией. У части обследуемых пациентов кальция цитрат оказывает более выраженное влияние на костную плотность, чем карбонат [14].

Назначение препаратов кальция всем группам больных с остеопенией, и, тем более длительное и непрерывное, вряд ли является оправданным. Безусловно, такое лечение необходимо при низком потреблении кальция и, следовательно, его низком содержании в организме [15]. Нельзя не отметить, что на начальном этапе препараты кальция, угнетая резорбцию костной ткани при отсутствии влияния на костеобразование, приводят к определенному положительному балансу кальция в организме. Однако спустя 3—6 мес происходит восстановление равновесия между костной резорбцией и формированием костной ткани, но на более низком уровне костного метаболизма (во многом из-за супрессии препаратами кальция мощных ремоделирующих факторов — паратиреоидного гормона и кальцитриола). Это, в конечном счете, приводит к созданию нулевого или даже отрицательного баланса кальция, вызывает ухудшение состояния больных, препятствует заживлению микропереломов [16].

Традиционно вместе с препаратами кальция назначают витамин D и его аналоги с целью увеличения абсорбции кальция. Однако при достаточ-

ном потреблении и содержании кальция в биологических жидкостях организма возможна монотерапия витамином D.

В настоящее время, помимо широко применявшегося ранее холекальциферола (150 000—200 000 МЕ/мес), перспективным является использование препаратов, содержащих активный метаболит витамина D: альфакальцидол (α -D₃-Тева, этальфа, оксидевит) и кальцитриол (Рокальтрол) в дозе от 0,25 мкг до 1,5—2 мкг/сут. Препараты витамина D увеличивают абсорбцию кальция, улучшают баланс кальция и повышают плотность костной ткани. Главными побочными действиями их являются гиперкальциурия и гиперкальциемия, которые могут развиваться через несколько месяцев и даже лет от начала использования препаратов, иногда внезапно. В связи с этим, по возможности, должны использоваться наименьшие дозы витамина D. Наличие в анамнезе нефролитиаза является противопоказанием для назначения указанной терапии.

Препараты, содержащие активные метаболиты витамина D, имеют преимущества перед кальциферолом — устойчивость, предсказуемость эффектов, короткий период полувыведения, а, следовательно, меньшая частота и выраженность побочных действий. Важным преимуществом, в частности, Рокальтрола, является его высокая эффективность у больных с хронической почечной недостаточностью. Этальфа выпускается как в виде капсул, так и в виде растворов для инфузий, что предполагает возможность его применения у пациентов с тяжелыми поражениями желудочно-кишечного тракта. Существенное значение имеет, по-видимому, прямое стимулирующее влияние активных метаболитов витамина D на костное ремоделирование, связанное, возможно, с воздействием на костные клетки. Эти эффекты в настоящее время обсуждаются, однако известны убедительные данные, свидетельствующие об отсутствии ожидаемого снижения костеобразования на фоне лечения указанными препаратами, в том числе, при стероидном остеопорозе [16—19]. Активные метаболиты витамина D используют при лечении и первичного и вторичного остеопороза. Широко применяются эти препараты и в педиатрической практике.

В последние годы все большее внимание исследователей и практических врачей привлекают кальцитонин и препараты из группы бисфосфонатов. Именно эти средства оказываются эффективными при лечении остеопении различной степени выраженности, вплоть до остеопороза.

Кальцитонин — мощный быстродействующий ингибитор активности остеокластов. В клинической практике на сегодняшний день используются кальцитонины человека, лосося и угря. Самым активным и наиболее часто используемым является кальцитонин лосося (Миакальцик, Миакальцин, Кальцимар). Известны данные, свидетельствующие о его благотворном влиянии (назальный спрей

и раствор для парентерального применения — подкожные и внутримышечные инъекции) на сохранение костной массы позвоночника и всего скелета при применении в течение 1—2 лет в постоянном или интермиттирующем режиме [11, 20—23]. Более того, лечение кальцитонином сопровождается не только торможением процесса потери костной ткани, но и повышением минеральной плотности костей, а также снижением частоты переломов.

Важной особенностью кальцитонина является его анальгезирующий эффект, сравнимый с действием нестероидных противовоспалительных средств и других более сильных анальгетиков, по-видимому, связанный со стимуляцией синтеза β -эндорфинов [24].

Препарат безопасен, при его применении отмечены достаточно редкие побочные явления в виде покраснения лица, рвоты, диареи, явлений ринита (при использовании назальной формы), не требующие отмены препарата.

Необходимо отметить, что существуют исследования, касающиеся успешного применения кальцитонина (Миакальцика) при несовершенном остеогенезе и стероид-индуцированном остеопорозе, в том числе у детей [22, 23, 25]. В то же время нельзя не указать на феномен «остеокластного избегания» при длительном (более 12 мес) назначении кальцитонина, связанный со снижением его эффективности. Этот феномен объясняется, по-видимому, выработкой антител к кальцитонину, нарушением регуляции кальцитониновых рецепторов на остеокластах или привлечением в процесс костной резорбции новых остеокластов, не ингибированных кальцитонином [22]. Тем не менее кальцитонин (Миакальцик) в дозе 100—200 МЕ/сут является высокоэффективным препаратом для лечения остеопении.

Потенциальные возможности коррекции снижения костной массы бисфосфонатами (этидронат, алендронат, тилудронат) в настоящее время находятся в процессе изучения. Эти препараты обладают существенной антирезорбтивной активностью за счет прямого действия на остеокласты посредством угнетения образования новых остеокластов или снижения их выживаемости, а также уменьшения секреции остеобластами остеокластстимулирующего фактора [26—28]. В последние годы высказывается предположение, что одним из механизмов снижения активности остеокластов является индукция бисфосфонатами апоптоза. Важным является противовоспалительный эффект этих препаратов, связанный с подавлением синтеза провоспалительных цитокинов [26].

Известны исследования, свидетельствующие о существенном повышении минеральной плотности костной ткани при лечении бисфосфонатами [29, 30]. Их эффект основан, главным образом, на значительном угнетении костной резорбции, тем не менее существует опасение в отношении возмож-

ного повышения риска переломов при длительном применении этих препаратов за счет сочетанного снижения костеобразования [31]. В то же время установлен стимулирующий костеобразование эффект некоторых бисфосфонатов, в частности, этидроновой кислоты, при применении в малых дозах [32].

Все бисфосфонаты плохо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, что существенно ограничивает их использование, особенно в детской практике. Кроме того, бисфосфонаты, особенно последнего поколения, имеют ряд серьезных побочных эффектов, нет опыта и разрешения на их использование в педиатрии.

Дозы, длительность и оптимальные схемы терапии бисфосфонатами в настоящее время не разработаны.

Наиболее широко используется Этидронат (Ксидифон). Длительное назначение Этидроната (400 мг/сут) прерывистым курсом с дополнительным приемом препаратов кальция и витамина D приводит к существенному приросту костной массы у взрослых. В последние годы у взрослых пациентов широко применяют Фосамакс.

У детей с тяжелыми почечными остеопатиями применение бисфосфонатов в комплексе с витамином D, препаратами кальция и/или фосфора значительно уменьшает костное повреждение. В комплексной терапии почечных остеопатий Ксидифон применяется в дозе 5—7 мг/кг короткими курсами (10 дней каждого месяца).

При лечении детей с несовершенным остеогенезом Памидронатом (0,5 мг/кг 1 день, 1 мг/кг 2 дня внутривенно капельно) прекращаются переломы, увеличивается минерализация костной ткани, уменьшаются боли в костях [26].

Исследования последних лет, главным образом, экспериментальные и единичные клинические, свидетельствуют о высокой антирезорбтивной активности остеопротегерина — недавно обнаруженного протеина, вовлеченного в регуляцию костного метаболизма, и ингибитора катепсина К-фермента, участвующего в разрушении белков костного матрикса. Некоторые исследователи указывают на более выраженный по сравнению с бисфосфонатами позитивный эффект остеопротегерина в отношении костного метаболизма [33—37].

Основываясь на представлении о костном ремоделировании как сложно регулируемом процессе, в основе которого лежит взаимодействие двух клеточных линий — остеобластов, обеспечивающих образование кости, и остеокластов, разрушающих костную ткань, — была предложена ADFR схема терапии остеопении [38]. Она предполагает избира-

тельную манипуляцию популяциями резорбирующих и костеобразующих клеток и включает активацию (Activation — A) костной резорбции и костного обмена с последующей депрессией (Depression — D) повышенной резорбтивной активности. После свободного интервала (Free — F) без лечения (2—3 мес) цикл повторяется (Repeated — R) в течение 2—3 лет. Наиболее часто применяемые комбинации: фосфат и бисфосфонат, фосфат и кальцитонин, паратиреоидный гормон и кальцитонин. Несмотря на очевидную привлекательность этой схемы, положительный эффект при ее применении в большинстве проведенных на сегодняшний день исследований получен не был [39—41]. Решение обозначенной проблемы состоит, по-видимому, в поиске активатора, влияние которого не будет сводиться на нет последующим действием антирезорбтивных препаратов.

Несмотря на большое количество научных работ, рандомизированных исследований, посвященных вопросам проведения адекватной терапии больным остеопорозом, необходимо отметить, что в настоящее время нет четко разработанных схем лечения остеопении, не определены наиболее эффективные комбинации препаратов, показания для их применения. Исследования, касающиеся возможных вариантов терапии снижения костной массы, проводятся, главным образом, у взрослых больных. В детской практике такие наблюдения крайне немногочисленны.

Однако продолжающиеся исследования последних лет, направленные на более глубокое изучение вопросов патогенеза остеопороза, генетических аспектов снижения костной массы, факторов риска развития остеопороза открывают новые возможности для разработки способов лечения остеопении. Важнейшей задачей будущих исследований, по-видимому, является создание и изучение эффективности новых препаратов, способствующих костеобразованию, например, факторов роста или гормонов, что обосновано представлением о костном ремоделировании как о модели сложных многогранных межклеточных взаимодействий, опосредованных влиянием множества цитокинов и ростовых факторов.

В рамках одной статьи невозможно дать полную характеристику всем препаратам, используемым при лечении остеопороза. Особые трудности представляет обоснование выбора лекарств, применяемых для терапии остеопороза и остеопений у детей. Однако, по-видимому, необходим комплексный, патогенетически обоснованный подход к выбору препаратов, разработке схем, доз и длительности их применения для лечения снижения костной массы у детей.

ОСТЕОПЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricjournal.ru> № 5/2004, приложение № 13.

1. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж. Остеопороз: Пер. с англ. — М.; СПб., 2000. — 560 с.
2. Manolagas S.C. // *Endocr. Rev.* — 2000. — Vol. 21, № 2. — P. 115—137.
3. Hercz G. // *Semin-Dial.* — 2001. — Vol. 14, № 1. — P. 55—60.
4. Rodan G.A., Martin T.J. // *Science.* — 2000. — Vol. 289, № 5484. — P. 1508—1514.
5. Reed B.Y., Zerwekh J.E., Antich P.P., Pak C.Y. // *J. Bone Miner. Res.* — 1993. — № 8. — P. 19—25.
6. Sogaard C.H., Mosekilde L., Richards A., Mosekilde L. // *Bone.* — 1994. — № 15. — P. 393—399.
7. Kleerekoper M., Peterson E.L., Nelson D.A. et al. // *Osteoporosis Int.* — 1991. — № 1. — P. 155—161.
8. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Репина Е.А. и др. // *Детская больница.* — 2002. — № 1 (7). — С. 17—20.
9. Rigs B.L., Melton L.J. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 620—627
10. Lufkin E.G., Wahner H.W., O'Fallon W.M. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — № 117. — P. 1—9.
11. Overgard K., Hansen M.A., Jensen S.B., Christiansen C. // *Br. Med. J.* — 1992. — Vol. 305. — P. 74—79.
12. Watts W.B., Hams S.T., Genant H.K. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 73—79.
13. Recker R.R. // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 313. — P. 70—73.
14. Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.F. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 878—883.
15. Recker R.R., Kimmel D.B., Hinders S., Daviees K.M. // *J. Bone Miner. Res.* — 1994. — № 9. — Suppl. 1. — P. 154.
16. Tilyard M.W., Spears G.F., Thomson J., Dovey S. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 357—362.
17. Gallagher J.C., Riggs B.L., Goidgar D. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1989. — Vol. 191. — P. 287—292.
18. Lakatos P., Nagy Z., Kiss L. et al. // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 59. — Suppl. — P. 48—52.
19. Schacht E. // *Calcif Tissue Int.* — 1999. — Vol. 65. — P. 317—327.
20. Overgaard K. // *Calcif Tissue Int.* — 1994. — Vol. 55. — P. 82—86.
21. Rico H., Hernandez E.R., Revilla M., Gomez-Castersana F. // *Bone Miner.* — 1992. — № 16. — P. 131—138.
22. Tadachi Nishioka, Hideaki Kurayama, Toshiyuki Yasuda et al. // *J. Pediat.* — 1991. — Vol. 118. — P. 703—707.
23. Yoshikazu Nishi, Kazuko Hamamoto, Michi Kajiyama et al. // *J. Pediat.* — 1992. — Vol. 121. — P. 477—480.
24. Pun K.K., Chen L.W.L. // *Clin. Ther.* — 1989. — № 11. — P. 205—209.
25. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю. и др. // *Остеопороз и остеопатии.* — 2003. — № 1. — С. 12—17.
26. Магковская Т.А., Попов К.И., Юрьева Э.А. Бисфосфонаты. Свойства, строение и применение в медицине. — М., 2001. — 224 с.
27. Carano A., Teitelbaum S.L., Konsek J.D. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 85. — P. 456—461.
28. Sahni M., Guenther H.L., Fleisch H. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91 — P. 2004—2011.
29. Chesnut C.H., Harris S.T. // *Osteoporosis Int.* — 1993. — № 3. — Suppl. 1. — P. 517—519.
30. Ravini M., Gatti D., Zamberlia N. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1994. — № 9. — P. 1833—1837.

31. Gertz B.J., Shao B., Hanson D.A. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1994. — № 9. — P. 135—142.
32. Родионова С.С. // *Болезни костно-мышечной системы.* — 2003. — № 3. — С. 39—45.
33. Capparelli C., Kosenuik P., Moroney S. // *J. Bone Miner. Res.* — 1999. — Vol. 14. — S163.
34. Martin S.F., Sommers J., Rasmussen A. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1999. — Vol. 14. — S523.
35. Nishi Y., Atley L., Eyre D.E. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1999. — Vol. 14. — P. 1902—1908.
36. Simonet W.S., Lacey D., Dunstan C.R. et al. // *Cell.* — 1997. — Vol. 89. — P. 309—319.
37. Yano K., Tsuda E., Washida N. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1999. — Vol. 14. — P. 518—527.
38. Frost H.M. // *Calcif Tissue Int.* — 1984. — Vol. 36. — P. 349—353.
39. Hodsman A.B. // *Bone Miner.* — 1989. — № 5. — P. 201—212.
40. Hodsman A.B., Steer B.M., Fraher E.J., Drost D.J. // *Bone Miner.* — 1991. — № 14. — P. 67—83.
41. Steinich T., Hasling C., Charles P. et al. // *Bone.* — 1991. — № 12. — P. 155—163.