

**DETRIMAX<sup>®</sup>**  
VITAMIN D<sub>3</sub>



# ОСТЕОПОРОЗ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

АДАПТИРОВАНО ИЗ ЖУРНАЛА OPINION LEADER, №1, 2018

Л.Я Рожинская

# ОСТЕОПОРОЗ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

## Вопросы диагностики, профилактики и лечения

Во всем мире остеопороз, а особенно постменопаузальный, — одно из самых распространенных и социально значимых заболеваний, что определяется его последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета. Это обуславливает высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность, увеличивает смертность, а также влечет большие материальные затраты в области здравоохранения

**О**стеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности кости и повышением риска переломов. Прочность кости является интегральным производным двух главных составляющих — минеральной плотности кости (костной массы) и качества кости (архитектоника, метаболизм, накопление повреждений, минерализация).

Впервые о наличии такого заболевания задумался английский хирург Sir Astley Cooper, в начале XIX века он написал: «На верхних ступенях жизни кости приобретают легкость и мягкость, и это состояние способствует развитию переломов». Термин «остеопороз» ввел немецкий патологоанатом Johann Lobstein: остео — кость, порос — дырка, то есть дырчатая кость. В 1940 году американский эндокри-

нолог Fuller Albright первым описал постменопаузальный остеопороз и предположил, что это состояние связано с нарушением костной формации вследствие дефицита эстрогенов.

Последние десятилетия число больных остеопорозом постоянно увеличивается. Среди россиян в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44% соответственно. В целом в России остеопорозом страдают около 14 млн человек и еще у 20 млн наблюдается снижение минеральной плотности кости (МПК), соответствующее остеопении. Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы.

Остеопороз — мультидисциплинарная проблема, решением которой занимаются прежде всего эндокри-



*Рожинская  
Людмила  
Яковлевна*

главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ НИИЦ эндокринологии (ЭНЦ)

нологи, ревматологи, травматологи-ортопеды. Это мультифакторное заболевание. На его возникновение существенное влияние оказывают факторы риска, на анализе которых построена модель определения 10-летнего индивидуального риска переломов (FRAX), в ряде случаев на ее основе принимается решение об инициации терапии.

Переломы костей при остеопорозе обусловлены, с одной стороны, снижением массы кости, с другой — повреждением микроархитектоники. Низкая минеральная плотность кости в пожилом возрасте может быть следствием как неадекватного набора пика костной массы в юности, так и ускоренных потерь МПК в более поздние возрастные периоды. Детерминанты набора пика костной массы: генетические факторы (гены-кандидаты коллагена 1 типа, полиморфизма витамина D, белка 5, связанного с рецептором липопротеина низкой плотности LRP5, и др.) и негенетические (низкое потребление кальция в детстве и подростковом возрасте, низкий внутриутробный вес и вес в первый год жизни, задержка пубертата).

При остеопорозе выделяют две главные характеристики костного обмена, каждая из которых приводит к снижению массы кости. Это остеопороз с высоким костным обменом, при котором высокая резорбция кости не компенсируется нормальным или повышенным костеобразованием, а также остеопороз с подавленным костеобразованием и невысокой или сниженной резорбцией кости.

В патогенезе постменопаузального остеопороза пусковым моментом считают эстрогенную недостаточность. Дефицит эстрогенов ведет к активации и увеличению частоты ремоделирующих циклов и дисбалансу между резорбцией и костеобразованием. Эстрогены действуют на кость через остеобласты, увеличивая синтез инсу-

## **Переломы костей при остеопорозе обусловлены, с одной стороны, снижением массы кости, с другой — повреждением микроархитектоники. Низкая МПК в пожилом возрасте может быть следствием как неадекватного набора пика костной массы в юности, так и ускоренных потерь МПК в более поздние возрастные периоды**

линоподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1), остеопротегерина (ОПГ), трансформирующего фактора роста бета и уменьшая продукцию RANKL (лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-бета), цитокинов (интерлейкина-1). Таким образом, в ответ на дефицит эстрогенов прежде всего усиливается продукция костнорезорбирующих факторов.

В патогенезе сенильного остеопороза (в настоящее время подвергается сомнению существование этой формы изолировано от постменопаузального остеопороза у женщин, но обоснован этот термин у мужчин) наряду с дефицитом половых гормонов большое значение придается отрицательному кальциевому балансу, обусловленному дефицитом витамина D и сниженной абсорбцией кальция в кишечнике, что в итоге приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, повышенной резорбции костной тка-

ни. Избыточная или недостаточная секреция большинства гормонов в любом возрасте ведет к остеопорозу. Примером высокооборотного остеопороза с резким преобладанием резорбции костной ткани могут служить костная форма первичного гиперпаратиреоза и нарушения метаболизма костной ткани при тяжелом рецидивирующем течении гипертиреоза. Избыток глюкокортикоидов при синдроме Кушинга подавляет костеобразование, при этом снижается всасывание кальция в кишечнике и повышается экскреция его почками, что создает отрицательный кальциевый баланс, приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной костной резорбции. Механизмы развития остеопороза при гипогонадизме у женщин в репродуктивном периоде схожи с таковыми при постменопаузальном остеопорозе. Снижение андрогенной функции у мужчин ведет к снижению косте-

образованию и развитию остеопороза с низким костным обменом. В патогенезе остеопороза у мужчин определенную роль играет и дефицит эстрогенов.

В ЭНЦ в отделении нейроэндокринологии и остеопатий с 90-х годов прошлого века разрабатывались вопросы диагностики и лечения остеопороза, изучались механизмы развития как первичного, так и вторичного остеопороза, преимущественно эндокринной природы. Много исследований было посвящено глюкокортикоидному остеопорозу, механизмы развития которого изучались на естественной модели — болезни Иценко Кушинга. Было доказано доминирующее снижение костеобразования под влиянием глюкокортикоидов, степень которого коррелировала с выраженностью и активностью гиперкортицизма. Обнаружено повышение и отсутствие флюктуаций склеростина, вырабатываемого остеоцитами и сдерживающего запуск фазы костеобразования. Разработка препаратов антител к склеростину может служить примером таргетной терапии и стероидного остеопороза. Изучение остеопороза при тиреотоксикозе у женщин в постменопаузе доказало его высокооборотный характер, а также ускорение развития заболевания даже при субклинических формах остеопороза. Показана необходимость своевременной профилактики и лечения остеопороза при повышении функции щитовидной железы. Серия работ была посвящена изучению патогенеза, ранней диагностике и лечению костных нарушений при первичном и вторичном гиперпаратиреозе. Показана возможность восстановления костной ткани после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза при условии сохранной функции почек. Совместно с нефрологами разработаны персонализированные варианты

## **В настоящее время в России используется весь спектр антиостеопоротических препаратов, зарегистрированных в мире. Наш центр принимал участие в более чем 10 международных клинических испытаниях по оценке эффективности и безопасности лекарств для лечения остеопороза**

лечения вторичного гиперпаратиреоза при различных стадиях хронической болезни почек. Показана эффективность лечения бисфосфонатами и деносумабом остеопороза смешанного генеза при мягких формах первичного гиперпаратиреоза у пациентов без хирургического лечения.

Эндокринологи много внимания уделяют дифференциальному диагнозу остеопороза с другими метаболическими заболеваниями скелета, дифференцированному подходу к назначению лечения первичного остеопороза в зависимости от особенностей течения заболевания, наличия переломов в анамнезе и коморбидности.

В настоящее время в России используется весь спектр антиостеопоротических препаратов, зарегистрированных в мире. Наш центр принимал участие в более чем 10 международных клинических испытаниях по оценке эффектив-

ности и безопасности лекарств для лечения остеопороза.

В таблице представлены препараты, зарегистрированные в России для терапии остеопороза и профилактики переломов, и результаты корневых 3-летних регистрационных исследований по влиянию на МПК (повышение в % в сравнении с группой плацебо) и переломы (снижение относительного риска в сравнении с группой плацебо).

Наиболее назначаемыми препаратами для лечения остеопороза в настоящее время остаются антирезорбтивные вещества — бисфосфонаты (алендроновая кислота, ибандроновая кислота, золедроновая и ризедроновая кислоты), эффективность которых доказана результатами многих длительных исследований. При всех хронических заболеваниях, требующих продолжительной терапии, остро стоит вопрос о комплаентности и приверженности пациентов к

лечению, особенно у пожилых пациентов, принимающих по разным причинам много лекарственных препаратов. С этих позиций наиболее привлекательны препараты с редкой кратностью парентерального введения, к которым относят Виванат, Бонвиву (ибандроновая кислота 3 мг 1 раз в 3 мес.), Акласту и Резокластин (золедроновая кислота 5 мг 1 раз в год).

С 2012 года в России зарегистрирован Деносумаб (Пролиа) — мощный антирезорбтивный препарат для подкожного введения 1 раз в 6 месяцев. Деносумаб является полным

человеческим антителом к RANKL. Он блокирует RANKL, препятствует его взаимодействию с рецептором ядерного фактора каппа-бета (RANK) и таким образом уменьшает образование зрелых остеокластов. Эффективность и безопасность его доказана в 10-летних исследованиях с большой статистической мощностью. В последние годы он широко применяется и в нашей стране. Среди преимуществ деносумаба — хорошая переносимость, высокая эффективность и возможность назначать его при любых стадиях почечной недостаточности.

Также, в отличие от других препаратов, он достоверно повышает МПК не только в позвонках и бедренной кости, но и в костях предплечья.

Среди препаратов с преимущественно анаболическим действием на костную ткань хорошую эффективность показал терипаратид (Форстео), особенно при тяжелых формах остеопороза с множественными переломами тел позвонков. Его применение ограничивается 24 месяцами, затем показан переход на антирезорбтивные препараты. Эстроген-гестагенные препараты

Таблица

**Результаты корневых 3-летних регистрационных исследований по влиянию препаратов, зарегистрированных в России для терапии остеопороза и профилактики переломов, на МПК (повышение в % в сравнении с группой плацебо) и переломы (снижение относительного риска в сравнении с группой плацебо)**

Препарат	Результаты			
	МПК	Вертебральные переломы	Внепозвоночные переломы	Переломы бедра
<b>Золедроновая кислота</b> 5 мг в/в 1 раз в год	+6–7%	–70%	–25%	–40%
<b>Ибандроновая кислота</b> 150 мг 1 раз в мес. внутрь или 3 мг внутривенно 1 раз в 3 мес.	+3–7%	–62%	–69% NB! Только в группе с МПК по T < –3 SD	–
<b>Алендроновая кислота</b> 70 мг внутрь 1 раз в неделю	+3–7%	–47%	–48% (только предплечье)	–51%
<b>Ризедроновая кислота</b> 5 мг внутрь 1 раз в неделю	+3–7%	–62%	–33%	–30%
<b>Деносумаб</b> 60 мг подкожно 1 раз в 6 мес.	+6–9%	–68%	–25%	–40%
<b>Теипаратид</b> 20 мкг подкожно ежедневно до 24 мес.	+8–14%	–84%	–53%	–
<b>Стронция ранелат</b> 2,0 г порошки внутрь ежедневно	+8–14%	–41%	–16%	–36%
<b>МГТ (WHI)</b>	+3–5%	–34%	–23%	–34%



## **В заключение нельзя не сказать о важнейшей роли в успешном лечении и профилактике остеопороза восполнения дефицита витамина D и кальция. Мы согласны с преобладающим мнением среди ученых о необходимости восполнять кальций из пищевых продуктов, а при его малом потреблении добавлять соли кальция до 1000 мг в день (считая вместе с пищей)**

применяются в основном для профилактики остеопороза у женщин в ранней менопаузе до 60 лет по строгим показаниям совместно с гинекологами.

Назначение стронция ранелата с 2013 года значительно рестриковано в связи с появившимися исследованиями и метанализами по частоте его побочных эффектов и соотношению риск/польза. Согласно рекомендациям Европейского медицинского агентства, он может быть рекомендован только пациентам с тяжелым остеопорозом, которым ни один другой препарат не подходит, при условии, что на момент назначения стронция ранелата у пациентов нет сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе заболеваний периферических артерий, рисков

тромбоза и тромбоэмболии, плохо контролируемой гипертензии. Лечение следует проводить при постоянном мониторинге состояния кожи и сердечно-сосудистых рисков.

В заключение нельзя не сказать о важнейшей роли в успешном лечении и профилактике остеопороза восполнения дефицита витамина D и кальция. Мы согласны с преобладающим мнением среди ученых о необходимости восполнять кальций из пищевых продуктов, а при его малом потреблении добавлять соли кальция до 1000 мг в день (считая вместе с пищей). Что касается повсеместно распространенного дефицита и недостаточности витамина D, необходимо назначение индивидуально подобранных доз нативного витамина

D<sub>3</sub> — колекальциферола. В наших исследованиях на добровольцах было показано, что минимальная концентрация витамина D в крови должна составлять не менее 30 нг/мл. Доказано широкое терапевтическое окно для этого препарата, необходимость насыщающих и поддерживающих доз для длительного применения. К сожалению, в России пока доступны только капли витамина D с содержанием препарата в 1 капле — 500 МЕ, что в ряде случаев требует назначения большого количества капель, не всегда точно дозируемых. Желательно появление на фармацевтическом рынке лекарственных форм витамина D в таблетках или капсулах с большим содержанием препарата. В 2017 году в России была зарегистрирована новая форма выпуска витамина D — БАД Детримакс витамин D<sub>3</sub>: таблетки, покрытые оболочкой, с разделительной риской, содержащие 1000 МЕ (25 мкг) витамина D<sub>3</sub>. Использование витамина D<sub>3</sub> в виде таблеток позволит с большей точностью отрегулировать необходимую пациенту суточную дозу витамина D и повысит приверженность к лечению.

В опубликованных в 2015 году клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов подробно изложены вопросы диагностики, профилактики и лечения дефицита витамина D при различных заболеваниях и у здорового населения. В 2016 году Российской ассоциацией эндокринологов при участии членов Российской ассоциации по остеопорозу, врачебных ассоциаций ревматологов, травматологов, гинекологов утверждены Минздравом и опубликованы Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза.

□



# DETRIMAX®

VITAMIN D<sub>3</sub>

1000 МЕ

в 1 таблетке Детримакс Витамин D<sub>3</sub>



## ВИТАМИН D СПОСОБСТВУЕТ<sup>1</sup>:

1. Поддержанию здоровой иммунной функции.
2. Укреплению костно-мышечной системы.
3. Повышению энергетического потенциала организма.
4. Поддержанию нормальной деятельности нервной системы.
5. Поддержанию нормальной репродуктивной функции, как у женщин, так и у мужчин.

Для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее **1500-2000 МЕ** витамина D в сутки.  
(Уровень доказательности A II)<sup>2</sup>

1. Приложение 3 к Сертификату соответствия № АА01.01.УС.Ф.000001.01.18 от 09 января 2018 г.

2. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов, Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика, 2015 г.