

Терапия остеопороза

Леонтьев Дмитрий
Александрович 65 группа 5 курс
Д поток
2015

Определение

- Остеопороз — заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов.

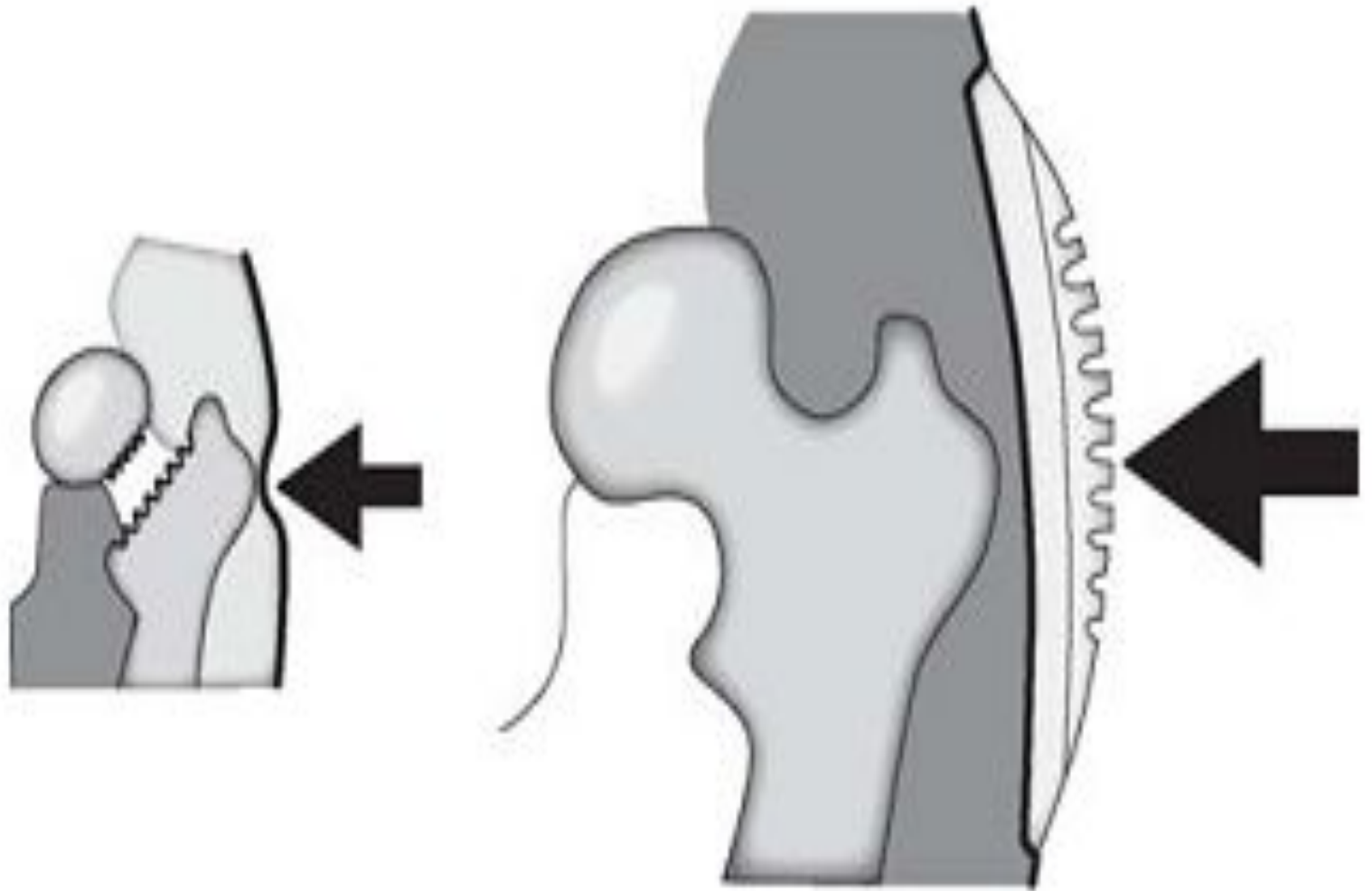
- В России 30% женщин и 20% мужчин после 50 лет страдают остеопорозом, примерно столько же имеют сниженную плотность костной ткани.
- Различают первичный и вторичный остеопороз.
- К первичному относят постменопаузальный и сенильный, которые составляют 85% всех случаев, а также ювенильный и идиопатический.
- К вторичным формам относят остеопатии, связанные с другим основным заболеванием (синдром Кушинга, тиреотоксикоз, гипогонадизм, ревматоидный артрит и другие), с приемом лекарств (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны и другие).

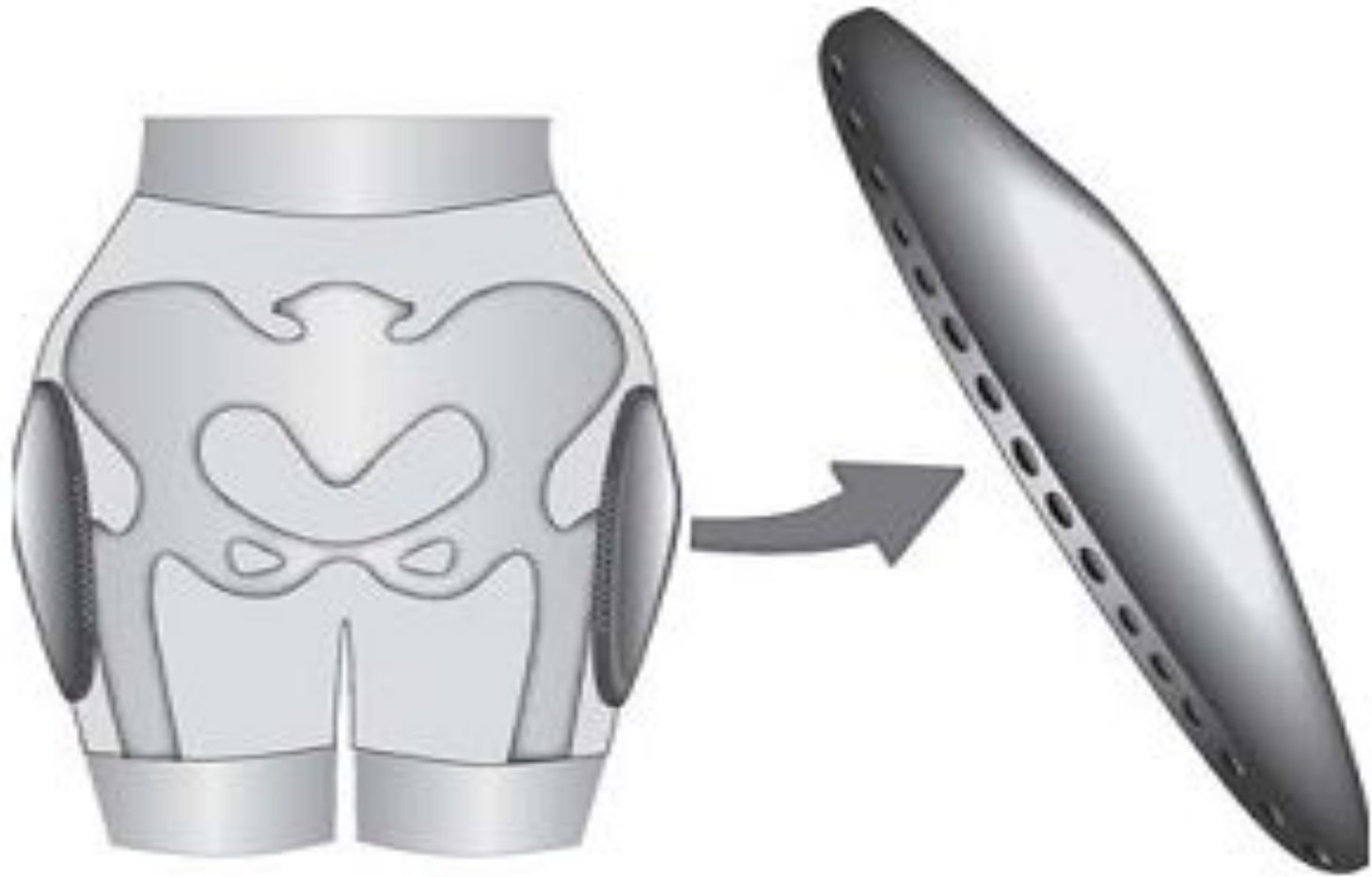
Лечение остеопороза.



НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА.

- Физическая активность.
- Профилактика падений.
- Протекторы бедра. Протектор бедра представляет собой нижнее белье определённого дизайна, на боковую поверхность которого с помощью карманов или специальных креплений фиксируются пластиковые или пенопластовые прокладки.





ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

- 1. Препараты, замедляющие процессы разрушения кости
- 2. Препараты, усиливающие синтез костной ткани
- 3. Препараты, одновременно замедляющие процессы разрушения и усиливающие синтез костной ткани.

Препараты, замедляющие процессы разрушения кости. Соли кальция.

- Норма суточного потребления кальция в разные возрастные периоды составляет от 1000 до 1600 мг в сутки, а среднее потребление с пищей – 600-800 мг/сут.
- В лечении остеопороза соли кальция применяются только в сочетании с другими остеотропными препаратами, в первую очередь с витамином D.

Бисфосфонаты.

- Бисфосфонаты (БФ) рассматриваются сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении остеопороза.
- Механизм действия БФ можно представить следующим образом:
 - - физико-химическое связывание с гидроксипатитом на резорбтивной поверхности;
 - - прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и, как следствие, к подавлению костной резорбции.
- Бисфосфонаты назначаются в течение 3–5 лет, однако женщины с высоким риском переломов должны продолжить лечение свыше 5 лет.
- Одновременно с бисфосфонатами необходимо назначать постоянный приём кальция 500–1000 мг/сут (с пищей или дополнительно) и витамина D 800 МЕ/сут.
- Бисфосфонаты делаются на три поколения. При этом ингибирующая остеокласты активность от препаратов первого к препаратам третьего поколения возрастает в 10 000 раз.

- ***Бифосфонаты первого поколения:***
- · Этидроновая кислота в форме этидроната натрия (**Ксидофон раствор для приема внутрь**).
Препарат с самой слабой антикластической активностью.
- · Клодроновая кислота в форме динатрия клодроната (**Бонефос р-р внутривенного введения и капсулы для приема внутрь**).

- *Бифосфонаты второго поколения:*
- · Памидроновая кислота в форме памидроната натрия (**Аредиа** и дженерики **Помегара** и **Памидронат-медак**).
- · Алендроновая кислота в форме алендроната натрия (**Фосамакс** и дженерики **Алендронат-Плива, Линдрон, Осталон, Остеален, Стронгос, Теванат, Фороза**).
- · Комбинированный препарат алендроновой кислоты и колекальциферола **Фосаванс**.

Алендронат

- Приём 70 мг алендроната раз в неделю обеспечивает терапевтическую эквивалентность ежедневной дозе препарата 10 мг и одновременно лучшую переносимость и удобство применения.
- Нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) отмечались в меньшей степени при приёме 70 мг алендроната и наблюдались не чаще, чем в группе плацебо.
- Алендронат следует принимать за 30 мин до еды или 2 ч спустя после завтрака, запивая полным стаканом простой воды. Необходимо сохранять вертикальное положение тела в течение получаса после приёма для предупреждения гастроэзофагеального рефлюкса, который может привести к эзофагиту. Поэтому назначение алендроната больным на постельном режиме нецелесообразно. Приём алендроната нельзя совмещать по времени с другими медикаментами.

Золедроновая кислота.

- Золедроновая кислота (1 мг каждые 3 мес. = 4 мг раз в год (20000руб./год=1600руб./мес.) = 2 мг каждые 6 мес.) рекомендуется в качестве препарата первой линии в течение первых 3 мес. после операции по поводу перелома проксимального отдела бедра.
- Вводить внутривенно капельно не быстрее чем за 15 мин.
- Прием препарата относительно часто сопровождается гриппоподобным синдромом, поэтому целесообразно вводить препарат под прикрытием НПВС.

ЗГТ.

- ЗГТ достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани, предотвращает потери костной массы как у здоровых женщин, сохраняя МПК, так и при остеопении, повышая плотность костной ткани. Эффект ЗГТ коррелирует с длительностью терапии и дозами эстрогенов. Доказан положительный эффект на МПК низкодозированных препаратов.
- Форма применения эстрогенов и тип прогестагена принципиального значения для костного обмена не имеют.
- Эффективность ЗГТ повышается при присоединении препаратов кальция (от 800 до 1200 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ), а также физической нагрузки.
- ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна в лечении остеопороза.
- Назначение ЗГТ женщинам в возрасте 60 лет и старше (длительность постменопаузы более 10 лет) нецелесообразно.
- Трансдермальные эстрогены, низкодозированные пероральные эстрогены, микродозированный прогестерон и производные прегнанов не повышают риск венозных тромбозов.
- Длительный приём ЗГТ, начатой в пери- и ранней постменопаузе, не влияет на смертность от ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, рака молочной железы и других злокачественных новообразований.

- ***Бифосфонаты третьего поколения:***
- **▪ Ибандроновая кислота в форме ибандроната натрия (**Бонвива, Бондронат**).**
- **▪ Моногидрат золендроновой кислоты (**Зомета, Акласта, Резорба**).**

Ибандронат

- Динамика МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра при еженедельном приёме 70 мг алендроната и ежемесячном приёме 150 мг ибандроната через год терапии сопоставима.
- Результаты исследований последовательно подтверждали, что пероральный приём не ассоциировался с повышенным риском развития побочных эффектов и обладал профилем безопасности, эквивалентным таковому при приёме плацебо.

- Одни бифосфонаты используются преимущественно в онкологии для борьбы с остеопорозом и остеоллизом в результате повышенной резорбции костной ткани при метастазах в кости (**Бонефос для инъекций, Аредия, Бондронат, Зомета, Акласта, Резорба**). Другие бифосфонаты, напротив, применяются главным образом для профилактики остеопороза: **Ксидифион, Бонефос, Фосамакс** и его дженерики, **Фосаванс** и, вероятно, наиболее эффективный и удобный в применении бифосфонат для профилактики остеопороза (одна капсула ежемесячно) - препарат **Бонвива**.

Кальцитонин.

- Воздействуя на специфические рецепторы остеокластов, кальцитонин угнетает активность и уменьшает количество остеокластов, тем самым существенно снижая резорбцию кости при состояниях с повышенной скоростью резорбции, в частности при остеопорозе.
- Кальцитонин представлен препаратами **Миакальцик** и **Алостин**. Применяется кальцитонин при лечении постменопаузного остеопороза, болях в костях, связанные с остеолизом и/или остеопенией и других состояниях, сопровождающихся нарушением ремодулирования кости.

Эстрогены

- Эстрогены применяются для профилактики постклимактерического остеопороза, кроме того, они полезны при лечении уже развившегося остеопороза. Эстрогены препятствуют резорбции кости, умеренно увеличивают костную массу, снижают риск переломов позвоночника, бедра и запястья. При назначении эстрогенов необходим регулярный контроль гинеколога с учетом пролиферативного действия эстрогенов на миометрий и молочные железы.

Эстрогены

- Используются препараты:
- а) эстрадиола (трансдермальный гель **Дивигель** и **Эстрожель**, трансдермальный пластырь **Климара**, таблетирования форма **Эстрофем**),
- б) эстрадиола валерата (**Прогинова** и **Циклопрогинова**),
- с) тиболон - синтетический агент с эстрогеном, прогестагенным и андрогенным действием (препарат **Ливиал**). Нивелирует климактерические изменения гипоталамо-гипофизарной системы, предотвращает уменьшение массы костей и остеопороз в климактерическом периоде.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов.

- Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов действуют как агонисты эстрогенов в одних органах (сердечно-сосудистая система, костная ткань), и как антагонисты в других (матка, молочная железа). Препараты этой группы предотвращают потерю костной ткани у здоровых женщин, уменьшает риск возникновения переломов позвоночника у женщин с остеопорозом, но не снижает риск экстравертебральных переломов. Наиболее изученным из этой группы препаратов является ралоксифен (**Эвиста**), однако в России он не нашел широкого применения.

Препараты, усиливающие синтез костной ткани.

Препараты фтора.

- В качестве стимуляторов формирования костной ткани часто называют фтористые соли (натрия или двунатриевая соль монофторфосфата), способные увеличивать костную массу благодаря митогенной активности, а также аффинитету к кристаллам апатита. Однако в настоящее время в России нет препаратов фтора, специально предназначенных для лечения остеопороза. Имеются только препараты фтора для профилактики кариеса у детей. Регистрация препарата **Оссин** закончилась в 2004 и больше не возобновлялась.

Анаболические стероиды.

- Основное их действие анаболических стероидов на костные клетки заключается в дозозависимом увеличении клеточной пролиферации и увеличении активности щелочной фосфатазы, продуцируемой остеобластами. Анаболические стероиды не применяются для монотерапии остеопороза, однако их применение показано у пожилых больных с низкой массой тела и мышечной слабостью, при стероидном остеопорозе и остеопорозе у мужчин в комплексной терапии. Предпочтительны инъекционные анаболические стероиды пролонгированного действия (**Ретаболил**), назначаемые прерывистыми курсами.

Андрогены.

- Андрогены играют важную роль в костном метаболизме как у женщин, так и у мужчин. Механизм действия андрогенов на костную ткань полностью не расшифрован. Известно, что андрогены стимулируют пролиферацию остеобластов и выработку ими щелочной фосфатазы, а также усиливают синтез коллагена I типа. Предполагают, что, метаболизируясь в жировой ткани в эстрон, андрогены усиливают продукцию соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1, тем самым, оказывая дополнительное влияние на величину костной массы. Используется тестостерон, представленный препаратами **Андриол ТК, Андрогель, Небидо, Омнадрен-250, Сустанон-250.**

Соматотропный гормон.

- Соматотропный гормон или гормон роста (препараты **Соматропин, Биосома, Генотропин, Нордитропин, НордиЛет, Нордитропин, Симплекс, Растан, Сайзен, Хуматроп**) стимулирует рост костей скелета человека, воздействуя на пластинки эпифиза трубчатых костей, вызывает увеличение числа и размеров клеток мышц, печени, вилочковой железы, половых желез, надпочечников и щитовидной железы, активирует синтез хондроитинсульфата и коллагена, повышает экскрецию гидроксипролина, увеличивает массу тела. В англо-саксонских странах соматотропный гормон получил репутацию гормона молодости. Клиническое же приложение соматотропного гормона относительно лечения и профилактики остеопороза ограничено состояниями с доказанной недостаточностью гормона роста у взрослых и детей.

Паратиреоидный гормон.

- Эндогенный паратиреоидный гормон является основным регулятором кальциевого и фосфорного метаболизма в костях и почках. Физиологическое действие паратиреоидного гормона заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. Паратиреоидный гормон опосредованно увеличивает абсорбцию из ЖКТ и канальцевую реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов почками.

Паратиреоидный гормон.

- Рекомбинантный препарат терипаратид (**Форстео**) представляет собой активный фрагмент из 84 аминокислотных остатков эндогенного человеческого паратгормона. На фоне лечения терипаратидом увеличивается пмк ткани всего тела на 5-10% (в т.ч. в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и в самой бедренной кости). Процессы минерализации происходят без признаков токсического действия на клетки костной ткани, а сформированная костная ткань имеет нормальное строение (без образования ретикулофиброзной костной ткани и фиброза костного мозга). Терипаратид снижает риск развития переломов независимо от возраста, исходного уровня костного метаболизма или величины мпк ткани (относительное снижение риска возникновения новых переломов составляет 65%). По эффективности он превосходит все известные противоостеопоретические препараты, увеличивая мпк ткани более, чем на 13%. Но инъекционный способ введения ежедневно в течение 1–1,5 лет ограничивает его широкое использование.

Препараты, одновременно замедляющие процессы разрушения и усиливающие синтез костной ткани.

Препараты витамина D.

- Витамин D увеличивает абсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте и предупреждает костную резорбцию, обусловленную паратиреоидным гормоном. Препараты Витамина D могут быть в нативной форме (колекальциферол и эргокальциферол) и в форме активных метаболитов (кальцитриол и альфакальцидол).

Нативные формы витамина D:

1. *Колекальциферол (Витамин D3)*
 - (препараты **Аквадетрим , Вигантол, Видехол, Витамин D3, Витамин D3 БОН, Остеокеа, Холекальциферокапс, Холекальциферол**)
Колекальциферол + Кальция карбонат
(препараты **Идеос, Кальций + Витамин D3 Витрум, Кальций с витамином D3, Кальций-D3 Никомед, Кальций-D3 Никомед Форте, Компливит кальций D3, Натекаль D3, Ревиталь Кальций D3**)
Колекальциферол + Кальций+ прочие микроэлементы (Кальцемин, Остеомаг и другие).

Нативные формы витамина D:

- 2. *Эргокальциферол (Витамин D2)* (как фармацевтический препарат выпускается в виде **масляного или спиртового раствора эргокальциферола**) используется нечасто.
- Нативные витамины D необходимо комбинировать с препаратами кальция из расчета 500 мг Са в сутки. Препараты витамина D не дают значительного прироста массы кости, но существенно снижают (почти на 70%) частоту новых переломов кости.

Активные метаболиты витамина D:

- Витамин D₂ подвергается биотрансформации, превращаясь в активные метаболиты: в печени — в кальцидиол и далее в почках — из кальцидиола в кальцитриол.
- Применяют два активных синтетических метаболита витамина D - *кальцитриол* и *альфакальцидол*. Они обладают многоплановым действием: не только уменьшают костную резорбцию, но и стимулируют образование кости, хотя и уступают по эффективности современным бисфосфонатам, эстрогенам и кальцитонинам.

А. Кальцитриол (препараты **Остеотриол, Рокальтрол, Силкис**).

- характеризуется быстротой действия, но узким терапевтическим диапазоном, вследствие этого имеется высокий риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии

- *Б. Альфакальцидол* (препараты **Альфа ДЗ-Тева**, **Оксидевит**, **Этальфа** и комбинация альфакальцидола с карбонатом кальция - препарат **Альфадол-Са**). быстро действует, легко дозируется, достаточно быстро выводится из организма. Особенность кальцидола в форме альфакальцидола в том, что для превращения в оказывающий метаболическое действие конечный продукт – кальцитриол, требуется только гидроксилирование в печени, но не в почках. Скорость такого превращения регулируется физиологическими потребностями организма, что в определенной степени предотвращает риск развития гиперкальциемии. Альфакальцидол может быть эффективен и при заболевании почек, поскольку этап почечного гидроксилирования исключается. Альфакальцидол – единственное противоостеопоретическое средство, которое может применяться без препаратов кальция. Однако добавление солей кальция в терапию остеопороза увеличивает эффективность базисного препарата – в большей степени замедляется потеря массы кости, уменьшается частота переломов костей.

2. Оссеин- гидроксиапатитные соединения.

- Представлены единственным препаратом **Остеогенон**. Остеогенон активизирует формирование костной ткани за счет стимуляции остеогенеза, ингибиции костной резорбции, восполнения дефицита кальция. Применяется при первичном остеопорозе (пре-, пери- и постменопаузный, сенильный), вторичном (обусловленный применением глюкокортикоидов, гепарина, иммобилизацией, ревматоидным артритом, заболеваниями печени и почек, гипертиреозом и гиперпаратиреозом, несовершенным костеобразованием) остеопорозе (лечение и профилактика); нарушении кальциево-фосфорного баланса во время беременности и кормления грудью; переломах костей (для ускорения заживления).

3. Стронция ранелат.

- Новый препарат стронция ранелат (**Бивалос**) стимулирует репликацию предшественников остеобластов и синтез коллагена, уменьшает резорбцию костной ткани путем подавления дифференцировки остеокластов, а также их резорбтивной активности. В результате стронция ранелат приводит к увеличению массы трабекулярной части кости, числа трабекул и их толщины, улучшает механические свойства кости. Применяется Бивалос при постменопаузном остеопорозе.

Стронция ранелат (Бивалос).

- На основании исследований на животных и человеке было доказано, что стронция ранелат обладает двунаправленным действием на костную ткань: стимулирует костеобразование и подавляет костную резорбцию.
- Точный механизм действия стронция ранелата неизвестен. Высказываются гипотезы, что стронция ранелат реализует свои эффекты через кальций-чувствительный рецептор или какой-то другой катион-чувствительный рецептор; влияет на систему RANK/RANKL/остеопротегерин; и выработку факторов роста, зависящих от простагландина E₂.
- Теоретический расчёт элиминации стронция из костной ткани показал, что первая быстрая фаза выведения (период полувыведения 41 день) сменяется фазой медленного выведения с периодом полувыведения 3 года. Во второй фазе выведение стронция стимулируется витамином D и подавляется бисфосфонатами.

- Длительность лечения стронция ранелатом составляет 3–5 лет, при этом безопасность лечения оценена за период лечения до 8 лет.
- Перорально 2г/сут. (1 саше)(2000руб./мес.)
- Стронция ранелат — также препарат первой линии для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе.
- Стронция ранелат необходимо назначать в сочетании с кальцием и витамином D в дозировках в зависимости от их пищевого потребления.
- Побочные эффекты встречались немного чаще, чем при использовании плацебо.

- Ралоксифен эффективен для предотвращения переломов тел позвонков у женщин с постменопаузальным остеопорозом.
- Ралоксифен снижает частоту возникновения эстроген-зависимого инвазивного рака молочной железы у женщин с постменопаузальным остеопорозом.
- Ралоксифен не увеличивает риск возникновения гиперплазии или рака эндометрия.
- Ралоксифен увеличивает риск венозных тромбозов и эмболий.
- Ралоксифен — препарат второй линии для лечения постменопаузального остеопороза.
- Ралоксифен — препарат первой линии для профилактики постменопаузального остеопороза.

- Использование бисфосфонатов (алендроната) после лечения терипаратидом (последовательная схема терапии) приводит к достоверному дальнейшему увеличению минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе.
- Инъекции терипаратида снижают риск развития болевого синдрома в спине. Эффект сохраняется в течение 30 мес. после отмены препарата.
- Терипаратид — препарат первой линии для лечения тяжёлых форм остеопороза у женщин в постменопаузе.
- Комбинированное лечение терипаратидом и алендронатом оказалось менее эффективным, чем лечение только терипаратидом.

| препарат | Снижение частоты переломов | | | Прирост МПК | |
|-------------|----------------------------|-------------|------------------|-------------|-------------|
| | Позвоночника | Шейки бедра | Луч в тип. месте | позвоночник | шейки бедра |
| Алендронат | 47% | 56% | 48% | 5,78% | 3,03% |
| Ибандронат | 50% | 38% | 38% | 5,10% | 2,94% |
| Золедронат | 70% | 41% | 25% | 6,71% | 5,06% |
| Ризедронат | 70% | 26% | 20% | | |
| Стронций | 37% | 19% | 14% | 5,44% | |
| Терипаратид | | 54% | 54% | 14% | 5% |
| ЗГТ | | 39% | | 8% | 6% |