

Проблема остеопороза у больных ревматоидным артритом

И.М. Марусенко, О.Ю. Барышева, Н.Н. Везикова

Петрозаводский государственный университет, кафедра госпитальной терапии

Цель исследования. Оценка частоты и выраженности остеопении и остеопороза (ОП) у больных ревматоидным артритом (РА) в сравнении с таковыми при остеоартрозе (ОА).

Материал и методы. В исследование включено 150 пациенток старше 18 лет с достоверным диагнозом РА или ОА, у которых оценивали факторы риска ОП. У всех больных определяли минеральную плотность костной ткани МПКТ (относительные единицы — Т-критерий) поясничного отдела позвоночника в прямой проекции (LII—LIV) и проксимального отдела бедренной кости (головка, шейка, область Варда и большой вертел) методом дихроматической рентгеновской абсорбциометрии на денситометре LUNAR DPX-NT.

Результаты исследования. У больных РА в постменопаузе отмечена большая частота остеопении и ОП, преимущественно за счет потерь МПКТ в области Варда и поясничном отделе позвоночника. У больных ОА в постменопаузе остеопения часто выявлялась на уровне как бедра, так и позвоночника, а ОП был более характерен для поясничного отдела позвоночника. По данным регрессионного анализа, среди пациенток в постменопаузе, страдающих РА, наибольший риск развития ОП в области шейки бедра и поясничном отделе позвоночника имеют женщины старше 60 лет, в области большого вертела и шейки бедра — пациентки с низким индексом массы тела, а в области шейки бедра — с высокой активностью заболевания.

Заключение. При РА по сравнению с ОА выше риск развития остеопении и ОП, при этом самыми значимыми факторами риска оказались низкий индекс массы тела, пожилой возраст, высокая активность и более тяжелый функциональный класс РА.

Ключевые слова: остеопороз, остеопения, минеральная плотность костной ткани, постменопауза, ревматоидный артрит, бисфосфонаты, алендронат, осталон.

Контакты: Ирина Михайловна Марусенко feva@karelia.ru

THE PROBLEM OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

I.M. Marusenko, O.Yu. Barysheva, N.N. Vezikova

Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Petrozavodsk State University

Objective. To estimate the frequency and degree of osteopenia and osteoporosis (OP) in patients with rheumatoid arthritis (RA) versus those in patients with osteoarthritis (OA).

Subjects and methods. The study included 150 patients aged above 18 years with the valid diagnosis of RA or OA, in whom the risk factors of OP were assessed. Bone mineral density (BMD) (the relative units were T test) of the lumbar spine in the frontal projection (LII–LIV) and the proximal femur (head, neck, WardXs region, and greater trochanter) were determined in all the patients by dichromatic X-ray absorption on a LUNAR DPX-NT densitometer.

Results. A high frequency of osteopenia and OP predominantly due to BMD loss in the WardXs region and lumbar spine was observed in postmenopausal patients with RA. In postmenopausal patients with OP, osteopenia was commonly detectable at the level of the hip or vertebral column and OP was more characteristic for the lumbar portion. Regression analysis showed that among the postmenopausal patients with RA, women over 60 years of age, with low body mass index in the greater trochanter, and high disease activity in the femoral neck were at the highest risk for OP in the femoral neck and lumbar spine.

Conclusion. The risk of osteopenia and OP is higher in RA than that in OA, low body mass index, old age, high disease activity, and a more severe disabling functional class RA being the most important risk factors.

Key words: osteoporosis, osteopenia, bone mineral density, postmenopause, rheumatoid arthritis, bisphosphonates, alendronate, ostalon.

Contact: Irina Mikhailovna Marusenko feva@karelia.ru

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, для которого характерны снижение массы кости в единице объема и нарушение микроархитектоники костной ткани, приводящие к повышенной хрупкости костей и высокому риску переломов. Изменения качества костной ткани при ОП развиваются вследствие дисбаланса процессов костной резорбции и костеобразования. Результаты проспективных эпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности ОП в популяции и его негативном влиянии на состояние здоровья населения, а также

значительном экономическом ущербе [1–3]. ОП встречается у людей во всем мире независимо от расы и национальности. Эпидемиологические исследования в России показали, что ОП имеется у 30,5–33,1% женщин 50 лет и старше и у 22,8–24,1% мужчин того же возраста, следовательно, 1 из 3 женщин и 1 из 5 мужчин этой возрастной группы страдают ОП [4–6].

Клиническое значение ОП для популяции определяется в первую очередь риском переломов костей скелета, которые могут возникать после минимальной травмы. Так, у женщин старше 50 лет риск остео-

поротических переломов сопоставим с таковым рака молочной железы (9–12%) и сердечно-сосудистых заболеваний (30–40%). При этом процесс потери костной массы протекает скрыто, и перелом становится первым, но далеко не ранним проявлением ОП, а около 60% пациентов с компрессионными переломами позвоночника даже не подозревают об их развитии. При обследовании населения 16 городов России обнаружено, что у 24% женщин и 13% мужчин 50 лет и старше отмечался по крайней мере 1 клинически выраженный перелом [5–8]. Самые высокие показатели смертности, инвалидности и стоимости лечения приходится на переломы проксимального отдела бедра по сравнению с другими остеопоротическими переломами вместе взятыми [4,9]. Показатели смертности в течение первого года после перелома шейки бедра достигают 12–40%, причем они выше у мужчин и лиц с сопутствующими заболеваниями [4, 10, 11].

В классификации ОП выделяют две основные формы — первичный и вторичный. Первичный ОП может развиваться как у мужчин, так и у женщин в любом возрасте, но чаще отмечается у женщин в период менопаузы и у мужчин в пожилом возрасте. Вторичный ОП является осложнением различных заболеваний, в первую очередь ревматических, или лекарственной терапии. По некоторым оценкам, вторичный ОП составляет 60% всех случаев ОП у мужчин и примерно половину всех случаев ОП у женщин в перименопаузе [2, 3,12]. В последние годы стало очевидно, что нарушения метаболизма костной ткани при ревматических заболеваниях являются отражением хронического иммуновоспалительного процесса, лежащего в основе патогенеза этих болезней. Так, при ревматоидном артрите (РА) показано непосредственное влияние самого заболевания на костную ткань за счет продукции большого количества провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе как хронического воспалительного процесса, так и костного ремоделирования [13–16]. У больных РА в постменопаузе развитие ОП имело место в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра в 36% случаев, в предплечье — в 40%, а у пациентов с сохраненным менструальным циклом — в 7 и 10% соответственно [4, 17]. Кроме того, большую роль играет и сама противоревматическая терапия, особенно длительное лечение глюкокортикоидами (ГК) [2, 16, 18].

Социальное значение проблемы ОП диктует необходимость как можно более раннего выявления потерь костной массы и проведения профилактических и лечебных мероприятий. «Золотым стандартом» диагностики ОП в настоящее время признан высокочувствительный метод двойной рентгеновской абсорбциометрии (DXA), позволяющий определять минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в наиболее важных с точки зрения риска остеопоротических переломов участках скелета — позвоночнике и бедренной кости.

При использовании костной денситометрии можно выявить потерю массы кости на уровне 2–5%, тогда как рентгенография позволяет достоверно определить потери костной плотности только >30%. Риск переломов возрастает примерно в 2 раза при уменьшении МПКТ на одно стандартное отклонение от пиковой костной массы [2, 6, 7, 10, 12, 19, 20].

Цель нашего исследования — оценка выявляемости и степени выраженности остеопении и ОП у больных РА и группы сравнения, страдающих остеоартрозом (ОА), а также влияния на МПКТ демографических и клинических факторов риска ОП.

Материал и методы. В исследование включено 150 женщин старше 18 лет с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (1987) или с достоверным диагнозом ОА по критериям Л.И. Беневоленской и соавт. (1993). Критериями исключения были заболевания, негативно влияющие на костную ткань (кроме РА), ювенильный РА, олигоили моноартрит, РА с системными проявлениями, прием лекарственных препаратов, действующих на костную ткань (кроме средств терапии РА и средств заместительной гормональной терапии), постоянный прием ГК, пульс-терапия ГК, прием антиостеопоротических препаратов, двустороннее эндопротезирование тазобедренных суставов.

У всех больных определяли МПКТ поясничного отдела позвоночника в прямой проекции (L_{II} – L_{IV}) и проксимального отдела бедренной кости (головка, шейка, область Варда и большой вертел) методом DXA на денситометре LUNAR DPX-NT. При денситометрии оценивали показатель МПКТ, выраженный в относительных единицах, — Т-критерий (стандартное отклонение МПКТ от среднего значения нормальной базы данных, разработанной для женщин американской популяции). Констатировали нормальную МПКТ при Т-критерии не менее -1, остеопению при $-2,5 \leq T < -1$, ОП, при $T < -2,5$. При обследовании учитывали такие показатели, как пол, возраст, рост, массу тела, состояние менструального цикла, клинические параметры — длительность, степень активности, рентгенологическая стадия и функциональный класс (ФК) РА, лечение до включения в исследование — и лабораторные данные — СОЭ, мм/ч, уровни фибриногена, г/л, щелочной фосфатазы, МЕ/л, ревматоидного фактора, г/л, СРБ, г/л, общего кальция, ммоль/л.

Больные были разделены на группы: 1-я группа — 27 пациенток с достоверным диагнозом РА и сохраненным менструальным циклом; 2-я — 83 пациентки с достоверным диагнозом РА в постменопаузе и 3-я — 40 женщин с достоверным диагнозом ОА в постменопаузе. В 1-й группе средний возраст больных составил $41 \pm 7,5$ года, во 2-й — $61,4 \pm 8,8$ года и в 3-й — $62,6 \pm 7,2$ года. Средний индекс массы тела (ИМТ) в 1-й группе был $24 \pm 5,7$ кг/м², во 2-й — $26 \pm 5,1$ кг/м² и в 3-й — $28,4 \pm 5,6$ кг/м². Средняя длительность РА в 1-й группе составила 7 ± 6 лет, во 2-й —

13±11 лет, средняя длительность ОА в 3-й группе — 10±7 лет. При оценке основных характеристик РА в 2 группах минимальная степень активности заболевания по DAS 28 имела у 15% пациенток 1-й группы и 2% 2-й группы, средняя степень активности — у 55 и 45% и высокая степень активности — у 30 и 53% соответственно. По рентгенологической стадии РА пациентки 1-й и 2-й групп распределились следующим образом: I стадия — 7 и 6 % соответственно, II стадия — 48 и 30%, III стадия — 7 и 33%, IV стадия — 38 и 31%. При оценке ФК у больных 1-й и 2-й групп I ФК выявлен у 47 и 17%, II ФК — у 50 и 68%, III ФК — у 3 и 15% соответственно. Для базисной терапии РА перед включением в исследование использовали преимущественно метотрексат: у 63% больных 1-й группы и у 58% — 2-й.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. Сравнение всех трех групп по Т-критерию осуществляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Апостериорные сравнения групп проводили с помощью критерия наименьшей значимой разности. Частоту ОП в группах оценивали с помощью таблицы сопряженности 2×2 с использованием точного критерия Фишера.

Для оценки влияния на МПКТ качественных факторов риска ОП сравнение исследуемых групп проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых групп и однофакторного дисперсионного анализа с помощью критерия наименьшей значимой разности. Влияние количественных факторов риска ОП на МПКТ оценивали с помощью метода ранговой корреляции по Спирмену в связи с тем, что распределение количественных признаков не соответствовало закону нормального распределения. Для оценки вероятности развития ОП факторы риска, получившие статистически значимый уровень влияния на МПКТ при однофакторном анализе данных, были включены в логистический регрессионный анализ, при этом количественные данные были предварительно преобразованы в качественные. Анализ корреляции между собой различных областей измерения МПКТ проводили с помощью параметрического метода (метод Пирсона).

Результаты исследования и их обсуждение. В 1-й группе частота остеопении и ОП в шейке бедра и в области большого вертела составила 30 и 0% соответственно, в области Варда — 41 и 7%, а в поясничном отделе позвоночника — 26 и 11% (см. таблицу). Следовательно, у больных РА с сохраненным менструальным циклом наблюдалась преимущественно остеопения, обусловленная в наибольшей степени потерей МПКТ в области Варда — 48% пациенток (суммарно) и поясничном отделе позвоночника — 37%. Во 2-й группе частота остеопении и ОП в шейке бедра составила 54 и 18% соответственно, в области Варда — 45 и 40%, в области большого вертела — 34 и 16%, а в поясничном отделе позвоночника — 40 и 42%. Таким образом, у

больных РА в постменопаузе несколько увеличилась частота остеопении и значительно возросла частота ОП, также преимущественно за счет потерь МПКТ в области Варда — 85% пациенток (суммарно) и поясничном отделе позвоночника — 82%. В 3-й группе частота остеопении и ОП в шейке бедра составила 45 и 5% соответственно, в области Варда — 60 и 20%, в области большого вертела — 28 и 0%, а в поясничном отделе позвоночника — 38 и 48%. Таким образом, у больных ОА в постменопаузе остеопения часто встречалась как в бедре, так и в поясничном отделе, а ОП был наиболее характерен для поясничного отдела позвоночника. Так же как и в первых 2 группах, в наибольшей степени снижение МПКТ наблюдалось в области Варда и поясничном отделе позвоночника.

Отношение шансов (ОШ) развития ОП в постменопаузе у женщин с РА для всего бедра составило 4,8, а для поясничного отдела позвоночника — 13,2 при статистически значимой разнице в частоте ОП между данными группами ($p=0,03$ и $p<0,001$ соответственно). При сравнении женщин в постменопаузе с РА и ОА статистически значимая разница по частоте ОП имела только для бедра ($p=0,02$), а ОШ составило 8,2.

МПКТ по Т-критерию во всех областях измерения была достоверно ниже у женщин 2-й группы, причем наибольшим это различие с 1-й группой было в области шейки бедра, большого вертела и поясничном отделе позвоночника. Тогда как наибольшие различия с 3-й группой отмечались в области шейки бедра, области Варда и большого вертела, при этом в поясничном отделе позвоночника не выявлено статистически достоверных отличий.

При анализе влияния факторов риска на МПКТ в группе РА и постменопаузы была установлена статистически значимая зависимость МПКТ в области Варда только от функционального класса РА ($p=0,001$), в остальных областях эти различия были статистически недостоверны. Различия МПКТ по Т-критерию в подгруппах с различной стадией РА и видом лечения были статистически недостоверны. При анализе влияния факторов риска на МПКТ в группе ОА и постменопаузы различия по Т-критерию в подгруппах с различной стадией заболевания и функциональной недостаточностью были статистически недостоверны.

Корреляционный анализ во 2-й группе показал умеренную обратную связь между возрастом и МПКТ, наиболее выраженную в области шейки бедра и поясничного отдела позвоночника; умеренную прямую связь между ИМТ и МПКТ, наиболее выраженную в области большого вертела и шейки бедра, и слабую обратную связь между уровнем СОЭ и МПКТ в области большого вертела и шейки бедра. Не достигла уровня статистической значимости слабая обратная связь между продолжительностью заболевания и уровнем СРБ.

Результаты логистического регрессионного анализа во 2-й группе были аналогичны результатам корреля-

ляционного анализа и показали, что наибольший риск развития ОП имеют: пациентки старше 60 лет — в области шейки бедра (ОШ 25,2; $p=0,001$) и в поясничном отделе позвоночника (ОШ 1,8; $p=0,04$), пациентки с низким ИМТ — в области большого вертела (ОШ 14,9; $p=0,05$) и шейки бедра (ОШ 10,0; $p=0,001$), а больные с высокой активностью РА — в области шейки бедра (ОШ 3,5; $p=0,001$). Корреляционный анализ в 3-й группе выявил умеренную обратную связь между возрастом и МПКТ, наиболее выраженную в области Варда и шейки бедра, умеренную прямую связь между ИМТ и МПКТ, наиболее выраженную в области большого вертела. Отмеченные закономерности позволяют высказать предположение о ведущей роли в патогенезе потери МПКТ при ОА в постменопаузе генетических, конституциональных и гормональных факторов, а не особенностей самой суставной патологии.

Анализ корреляции МПКТ поясничного отдела позвоночника и различных участков бедра показал сильную положительную связь МПКТ поясничного отдела с МПКТ шейки бедренной кости ($r=0,77$ во 2-й группе и $r=0,69$ в 3-й группе, $p<0,001$) и умеренную связь с МПКТ области Варда и большого вертела ($r=0,61$; $r=0,65$; $p<0,001$ и $r=0,56$; $r=0,51$; $p<0,001$ соответственно).

Таким образом, наше исследование позволило сделать следующие выводы:

- больные РА имеют высокий риск развития остеопении и ОП, что согласуется с данными литературы;
- постменопауза является сильным независимым фактором риска потери МПКТ (шейка бедра, область Варда и поясничный отдел позвоночника) при РА и ОА;
- у женщин в постменопаузе с РА и ОА важную роль в развитии остеопении и ОП играют низкий ИМТ ($\leq 19 \text{ кг/м}^2$), возраст старше 60 лет, а при РА — также высокая активность и ФК заболевания.

Одно из важнейших направлений в лечении ОП — антирезорбтивная терапия [1–3, 10, 21]. Метаанализ исследований, выполненный М. Hochberg и соавт., продемонстрировал, что увеличение МПКТ позвоночника на 6% и более в год на фоне приема антирезорбтивных препаратов снижает риск внепозвоночных переломов на 39%, а прирост МПКТ в шейке бедра на 3% и более — на 46% [22]. Препаратами первой линии в лечении ОП являются бисфосфонаты, которые представляют собой синтетические производные фосфоновых кислот с заменой атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода. В целом группа

Частота выявления остеопении и ОП у больных РА

Исследуемый участок	1-я группа остеопения ОП		2-я группа остеопения ОП		p
Шейка бедра	8 (30)	0	45 (54)	15 (18)	< 0,001
	-0,34		-1,53		
Область Варда	11 (41)	2 (7)	37 (45)	33 (40)	< 0,001
	-0,83		-2,18		
Большой вертел	8 (30)	0	28 (34)	13 (16)	0,009
	-0,29		-1,00		
Все бедро	8 (30)	2 (7)	36 (43)	17 (20)	< 0,001
	-0,29		-1,00		
L I-IV	7 (26)	3 (11)	33 (40)	35 (42)	< 0,001
	-0,65		-2,16		

Примечание. В скобках — процент больных.

бисфосфонатов имеет следующие особенности: препараты прочно связываются с костным минералом, подавляют резорбцию костной ткани, обладают низкой всасываемостью в желудочно-кишечном тракте, выводятся через почки, длительно задерживаются в костной ткани, некоторые из них подавляют эктопическую и нормальную кальцификацию [23–28].

По данным нашего исследования, при РА бисфосфонаты необходимо рекомендовать для профилактики ОП 37% пациенток с сохраненной менструальной функцией и 40% — с менопаузой. В лечении ОП бисфосфонатами нуждаются 42% пациенток с РА в менопаузе. При этом в реальной клинической практике подключение антирезорбтивных препаратов к терапии РА приводит к удорожанию лечения, а мотивация больных к лечению остается достаточно низкой.

Сегодня наиболее изученным бисфосфонатом является алендронат, относящийся к азотсодержащим бисфосфонатам, зарегистрированный для лечения постменопаузального ОП в 1995 г. Механизм действия алендроната связан с ингибированием мевалонатного пути синтеза холестерина за счет ингибирования фарнезилпирофосфатсинтетазы. В результате нарушается синтез фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата, участвующих в пренилировании сигнальных белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов, что приводит к снижению их активности и апоптозу, уменьшает костную резорбцию [27–30].

В рандомизированных исследованиях подтверждена клиническая эффективность алендроната для лечения постменопаузального ОП, в том числе с переломами позвонков, для профилактики ОП у женщин в постменопаузе с остеопенией, для профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП, а также у мужчин с остеопенией и ОП (уровень доказательности А). Большая доказательная база эффективности для различных видов ОП позволяет считать алендронат препаратом выбора и у больных РА, так как в данной ситуации, помимо самого заболевания, на развитие ОП влияют и мено-

пауза, и применение различных видов терапии ГК (бридж-терапия, пульс-терапия, внутрисуставные введения, системное назначение) [1, 7, 26, 31–39].

В среднем алендронат снижает риск переломов различной локализации на 50%, а риск множественных переломов позвонков — на 90%, достоверно уменьшает частоту переломов позвоночника на 47%, шейки бедра на 51% и предплечья на 48%. По данным метаанализов, алендронат у женщин в постменопаузе снижает риск переломов позвонков на 40–64%, переломов бедра — на 30–55%, переломов запястья — на 16–61% и всех внепозвоночных переломов — на 14–49% в зависимости от общего количества вошедших в анализ пациентов, тяжести ОП и дозы препарата [40, 41].

Для лечения ОП алендронат назначают в дозе 70 мг (1 таблетка) 1 раз в неделю, а для профилактики — 35 мг в неделю. Возможность назначать алендронат более редко (1 раз в неделю, а не ежедневно) связана с тем, что, как все бисфосфонаты, он длительно остается в кости, а уровень его в крови быстро снижается после введения в результате депонирования в местах активного костного ремоделирования и почечной экскреции [23, 42, 43]. Сравнительный анализ эффективности алендроната 70 мг/нед и 10 мг/сут показал сходные результаты: в течение 2 лет наблюдения частота переломов в группе 70 мг/нед была 7,3%, а в группе 10 мг/сут — 7,0% [44, 45].

Терапия бисфосфонатами должна быть длительной (3–5 лет), динамика МПКТ оценивается не ранее чем через 12 мес. В связи с этим очень важной является приверженность больного лечению. С одной стороны, на нее влияют частота приема препарата и его переносимость. В целом бисфосфонаты, включая алендронат, могут вызывать побочные эффекты, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта, а также головную боль, боли в мышцах и костях, снижение уровня кальция и фосфора в сыворотке крови, в редких случаях — сыпь и эритему. Показано, что частота всех побочных явлений при приеме 10 мг/сут алендроната не превышала таковую в группе плацебо [28, 34, 42, 46, 47]. Назначая алендронат, необходимо разъяснять больному правила приема бисфосфонатов: таблетку принимают утром натощак сразу после пробуж-

дения, запивают 1 стаканом (180–240 мл) воды, после чего нужно находиться в вертикальном положении (сидя или стоя) как минимум 30 мин. Соблюдение рекомендаций по приему бисфосфонатов значительно снижает риск возникновения желудочно-кишечных нежелательных явлений [27, 28, 48, 49].

С другой стороны, приверженность лечению часто определяется стоимостью препарата, т.е. его доступностью для пациента. К сожалению, в большинстве регионов России больных ОП не обеспечивают необходимыми лекарственными препаратами, кроме того, ни один бисфосфонат не включен в перечень средств для ДЛО. В данной ситуации большим подспорьем для пациентов оказывается появление на рынке качественных генерических препаратов, которые существенно дешевле оригинальных.

К ним относится препарат Осталон — алендронат натрия тригидрат («Гедеон Рихтер»). Проведенные исследования по сопоставимости действия этого препарата с оригинальным препаратом *in vitro* и *in vivo* показали полную их биоэквивалентность в отношении фармакокинетики и биодоступности [50]. Постмаркетинговое исследование IV фазы, посвященное эффективности и переносимости Осталона в дозе 70 мг/нед в течение 12 мес, которое включало 4360 женщин из 294 центров Венгрии (73,4% имели постменопаузальный ОП), показало положительное влияние препарата на МПКТ позвоночника и проксимального отдела бедра. У 72,5% пациенток прирост МПКТ составил более 5%, и только у 2,83% отмечено снижение МПКТ более 5%. Переносимость Осталона как отличную расценили 88,3% больных через 6 мес и 77,1% через 12 мес лечения [50]. Эти данные позволяют говорить о высокой эффективности и безопасности препарата алендроновой кислоты Осталона, а более низкая стоимость делает его доступным для большинства пациентов: по данным сайта www.medlux.ru, минимальная цена упаковки Осталона (таблетки 70 мг №4) составляет 799 руб.

Таким образом, препарат алендроновой кислоты Осталон может использоваться в ежедневной клинической практике, что позволяет значительно снизить стоимость лечения при сохранении его высокой эффективности.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л. Остеопороз: стандарты диагностики и лечения. Consilium Medicum 2001;9:416–20.
2. Camacho P.M., Miller P.D. Osteoporosis: A Guide for Clinicians. Baltimore: Lippincott, Williams, Wilkins, 2007:81–106.
3. Compston J.E., Papapoulos S.E., Blanchard F. Report on osteoporosis in the European Community: Current status and recommendation for the future. Osteoporosis Int 1998;8:531–4.
4. Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза. Consilium Medicum 2000;2(6):240–4.
5. Лесняк О.М., Кузьмина Л.И. Социально-экономические аспекты профилактики и лечения остеопороза. Остеопороз и остеопатии 2000;1:35–9.
6. Торопцова Н.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современном мире. РМЖ 2005;13(24):1582–5.
7. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации (под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
8. Kanis J.A., Borgstrom F., De Laet C. et al. Assessment of fracture risk. Osteoporosis Int 2005;16:581–9.
9. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Reports Series 843. WHO, Geneva; 1994.
10. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785–95.

ОСТАЛОН®

— алендроновая кислота 70 мг —

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА



БЕЗ ЛОМАННЫХ ЛИНИЙ!



Увеличивает минеральную плотность костей

Уменьшает риск развития переломов

Удобный прием – 1 раз в неделю

Отличная переносимость



ГЕДЕОН РИХТЕР

www.g-richter.ru

11. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Ершов О.Б., Бобылев В.Я. Эпидемиология переломов бедра в возрастных группах повышенного риска по остеопорозу. Тер арх 1995;10:39–42.
12. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002;167:1–34.
13. Green M.J., Deodhar A.A. Bone changes in early rheumatoid arthritis. Best Practice & Research. Clin. Rheum 2001;15(1):105–23.
14. Shibuya K., Hagino H., Morio Y. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. Clin rheum 2002;21:150–8.
15. Singaglia L., Nervetti A., Mela Q. et al. A multicentral cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. J of Rheum 2000;27(11):2582–9.
16. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: Стин, 1997.
17. Гукасян Д.А., Насонов Е.Л., Балабанова Р.М. и др. Минеральная плотность костной ткани у больных ревматоидным артритом. Тер архив 2001;12:68–70.
18. Насонов Е.Л. Вторичный остеопороз: патогенез и клиническое значение при воспалительных заболеваниях суставов. Остеопороз и остеопатии 1998;3:18–20.
19. Kanis J.A., Melton L.J., Christiansen C. et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Mineral Research 1994;9:1137–41.
20. Melton L.J., Atkinson E.J., O'Connor M.K. et al. Bone density and fracture risk in men. J Bone Mineral Research 1998;13:1915.
21. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. 2008.
22. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non-vertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1586–92.
23. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease (from laboratory to the patients). London: Academic Press, 2000.
24. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Curr Pharm Des 2003;9:2643–58.
25. Russell R.G.G., Watts N.B., Ebetino F.H. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporosis International 2008;19:733–59.
26. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты в терапии и профилактике остеопороза. Рос ревматол 1998;2:2–9.
27. Ершова О.Б. Бисфосфонаты в терапии остеопороза. Акцент на алендронат. РМЖ 2008;16(24):1626–8.
28. Торопцова Н.В. Остеопороз: роль алендроната в лечении и профилактике заболевания. Consilium Medicum 2008;10(6):3–6.
29. Fisher J.E., Rodan G.A., Reszka A.A. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. Endocrinology 2000;141:4793–6.
30. Plotkin L.I., Manolagas S.C., Bellido T. Dissociation of the pro-apoptotic effects of bisphosphonates on osteoclast from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. J Bone 2006;39:443–52.
31. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum 2001;44:202–11.
32. Binkley N. Osteoporosis in men. Arq Bras Endocrinol Metabol 2006;50(4):764–74.
33. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. Fit research group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4118–24.
34. Chesnut C.H., McClung M.R., Ensrud K.E. et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic women: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med 1995;99:144–52.
35. Ensrud K.E. et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. Arch Int Med 1997;157:2617–24.
36. Khan A.A., Hodsman A.B., Papaioannou A. et al. Management of osteoporosis in men: an update and case example. CMAJ 2007;176(3):345–8.
37. ORW E., Ettinger M., Weiss S. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. New England J Medicine 2000;343:604–10.
38. Saag K.D.R., Schnitzer T.J., Brown J.P. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group New England J Medicine 1998;339:292–9.
39. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective? Comparative? Two-arm study. Rheumatol Int 2004;24:110–3.
40. Bauer D.C. et al. Increased bone turnover after discontinuing alendronate predicts bone loss over 5 years, the FLEX study. J Bone Mineral Research 2005;20(1):95.
41. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P. et al. Ten year's experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. New England J Medicine 2004;350:1189–99.
42. Greenspan S., Field–Munves E., Tonino R. et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Proc 2002;77(10):1044–52.
43. McClung M. et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. Annual Internal Medicine 1998;128:253–61.
44. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for treatment of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2002;17:1988–96.
45. Schnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000;12:1–12.
46. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. Fit research group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4118–24.
47. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В. и др. Результаты изучения эффективности еженедельного приема алендроната (Фосамакс) у больных первичным остеопорозом. Остеопороз и остеопатии 2006;1:22–5.
48. Баркова Т.В., Беневоленская Л.И., Бакулин А.В. Изучение эффективности и переносимости препарата фосамакс у женщин с постменопаузальным остеопорозом по сравнению с плацебо. Остеопороз и остеопатии 1998;2:33–6.
49. Скрипникова И.А., Косматова О.В. Результаты длительного лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом — фосамаксом. Остеопороз и остеопатии 2004;1:16–9.
50. Geza B. Vizgalatok a genericus alendronat natriummal, a Sedronnal. Praxis 2008;17:731–41.