

Ревматоидный артрит, остеопороз, возможности коррекции минеральной плотности костной ткани

Р.М. Балабанова

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В статье представлены данные о причинах развития остеопороза при ревматоидном артрите (РА), в том числе при аутоиммунном воспалении, терапии глюкокортикоидами. Отражена роль бисфосфонатов в коррекции нарушений минеральной плотности костной ткани при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, алендроновая кислота.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова balabanova@irramn.ru

Rheumatoid arthritis, osteoporosis, possibilities for the correction of bone mineral density

R.M. Balabanova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives data on the causes of osteoporosis in rheumatoid arthritis (RA), including in autoimmune inflammation, during corticosteroid therapy. The role of bisphosphonates in correcting impaired bone mineral density in RA is shown.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, alendronic acid.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova balabanova@irramn.ru

Остеопороз (ОП) рассматривается как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, следствием чего являются повышенный риск переломов, значительное ухудшение качества жизни пациентов. Почти половина пациентов с переломом шейки бедра умирает в течение первого года после этого события [1]. Эти данные основаны на изучении когорты пациентов с постменопаузальным и сенильным ОП.

В последнее время ревматологи акцентируют внимание на развитие ОП при ревматических заболеваниях, в частности при ревматоидном артрите (РА), при котором снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) развивается не только локально, в области воспаленных суставов, но и системно, что нашло отражение в последней классификации РА.

В исследованиях по оценке МПК у женщин с сохраненным менструальным циклом и в постменопаузе, страдающих РА, было показано, что генерализованное снижение этого показателя чаще выявляется в костях предплечья и шейке бедра, чем в осевом скелете, и в большей степени – в период менопаузы. Эти изменения коррелировали с активностью и длительностью процесса, а также низкой функциональной активностью [2]. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [3]. У больных РА частота ОП была достоверно выше по сравнению с контролем и увеличивалась с возрастом. Наиболее часто ОП диагностировали в зоне Варда (36,5%), поясничном отделе позвоночника (23,0%), шейке бедра (18,2%). Выявлена обратная связь между МПК в позвоночнике и шейке бедра с возрастом пациентов, рентгенологической стадией, степенью функциональной недостаточности, длительностью РА. Низкие показатели МПК, как указывалось выше, сопряжены с риском переломов. У больных РА

переломы возникали в 26% случаев, что более чем в 2 раза превышало их частоту в контрольной группе (11,9%).

Одной из причин развития ОП при РА считают длительное применение глюкокортикоидов (ГК), что может быть связано со снижением кишечной абсорбции кальция, уменьшением синтеза и нарушением метаболизма витамина D. Важно также влияние ГК на функциональную способность клеток, участвующих в метаболизме костной ткани, – прямое ингибирующее влияние на остеобласты (ОБ), усиление активности зрелых остеокластов (ОК). ГК воздействуют на синтез половых гормонов, снижая концентрацию эстрадиола, тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, создавая предпосылки для развития ОП [4].

В патогенезе ОП важную роль играют генетические факторы. Идентифицирован ряд генов, которые ассоциируются с потерей костной массы: полиморфизм генов трансформирующего фактора роста (ТФР) $\beta 1$, коллагена 1-го типа, рецептора витамина D [5]. Авторы отметили значительно более низкую экспрессию гена *TFR $\beta 1$* у больных ОП по сравнению со здоровыми. Носители генотипа (861–20) CC предрасположены к более тяжелой форме ОП.

Изучена роль полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном ОП [6].

Представляет большой интерес влияние терапии ГК на ОП при РА. Считается общепринятым, что индуцированная ГК потеря костной массы нарастает при высоких дозах этих препаратов, а низкие дозы обладают определенным протективным эффектом.

Оценка влияния ГК на развитие ОП показала, что ОП выявлен у 64,7% больных РА, леченных ГК, еще у 23,6% отмечена остеопения, т. е. снижение МПК имело место у

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

88,3% [7]. Причем среди пациентов, получавших ГК в дозе >7,5 мг/сут более 2 лет, частота ОП составила 32%, что значительно выше, чем у больных, не использовавших ГК (9%). Статистически значимых различий МПК у больных, леченных ГК в дозе 7,5 мг/сут (суммарно не более 3 г) и не леченных ГК, не получено. Эти данные подтверждают предположение об относительной безопасности низких доз в отношении развития ОП [7].

Проблема ОП тесно связана с возникновением переломов, которые не только ограничивают активность пациентов, но и являются жизнеугрожающими. При исследовании МКП у больных РА и в сопоставимой по возрасту когорте без заболеваний, которые влияют на состояние структуры кости, ОП выявлен у 32%, остеопения – у 52% женщин с РА. Повышенный риск переломов шейки бедра в результате падения был отмечен у 74% больных РА с ОП по сравнению с 49% без ОП. Риск падения у женщин старшей возрастной группы, страдающих РА, составил 89% [8].

Несмотря на высокую частоту развития ОП и остеопоротических переломов при РА, практически нет работ, в которых бы оценивалось их влияние на качество жизни пациентов. В основном эти работы основаны на анализе влияния переломов на качество жизни у пожилых пациентов в популяции [9, 10]. Продемонстрировано существенное снижение качества жизни у больных РА с ОП [11], особенно с высоким риском падения, при индексе НАQ -2,3 [8].

Важность проблемы ОП при РА диктует необходимость предотвращения снижения МПК. Среди методов медикаментозной профилактики наиболее безопасным является использование комбинации солей кальция и витамина D [12, 13], особенно при наличии дефицита витамина D₃ в организме.

Наиболее распространенными препаратами для лечения ОП являются бисфосфонаты (БФ), эффективность которых доказана в отношении главного осложнения ОП – переломов костей и которые имеют благоприятный профиль безопасности. Основной мишенью воздействия БФ являются ОК, в которых БФ блокируют фермент фанрезил-пирофосфат-синтазу, что способствует угнетению функции ОК и снижению их резорбтивной активности с последующим апоптозом. Имеются данные о способности БФ повышать выживаемость остеоцитов [14].

В 10-летнем наблюдении за пациентами, получавшими алендронат, показано повышение МПК на 13,7% в поясничном отделе позвоночника и на 6,7% в бедре. Статистически значимого риска новых переломов у больных, получавших алендроновую кислоту в течение 10 и 5 лет, не выявлено [15].

Важным условием достижения эффективности БФ является систематический длительный их прием. Однако низкая приверженность пациентов с ОП лечению – серьезная проблема [16].

При анализе 92 250 пациентов с ОП, получавших различные препараты для предупреждения переломов, установлено, что наиболее часто больным назначали алендроновую кислоту. Через 3 мес терапии приверженность лечению в целом снизилась до 80%. Наиболее высокой она оказалась у пациентов, леченных алендроновой кислотой (29,7%), несколько меньшей – у получавших ее в комбинации с кальциферолом (16,06%) [17].

Одним из факторов приверженности лечению считается удобство приема препарата. Однако даже при еженедель-

ном приеме алендроната 70 мг только 40–50% пациентов через 1 год продолжают лечение препаратом [18].

Поскольку при РА развивается не только локальный, но и системный ОП, причем даже у женщин, не достигших менопаузального возраста, помимо активной противовоспалительной терапии болезнью-модифицирующими препаратами, таким больным необходимо назначение БФ. Учитывая многокомпонентность лечения этих пациентов, предпочтение следует отдавать еженедельному приему БФ в дозе 70 мг.

Представителем группы БФ является осталон (Gedeon Richter Ltd), действующим веществом которого является алендроната натрия тригидрат. Препарат рекомендуется принимать по 70 мг 1 раз в неделю утром, предварительно выпив 200 мл воды, таблетку также следует запить водой. После приема препарата нельзя принимать горизонтальное положение. Через 2 ч можно завтракать. Лечение осталоном следует усилить приемом кальция и витамина D.

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется комбинированный препарат осталон-кальций D, в состав которого включены таблетки алендроновой кислоты (70 мг) и таблетки, содержащие кальциферол (соответствует 400 МЕ витамина D₃) и кальция карбонат (кальция 600 мг). Алендроновая кислота, проникая в зоны активной резорбции ткани, ингибирует процесс резорбции. При этом формируется нормальная костная ткань. При приеме в терапевтических дозах алендроновая кислота не вызывает остеомалиции.

Кальций, как известно, является основным неорганическим компонентом костной ткани, который необходим также для проведения нервных импульсов, процессов свертывания крови. Он играет важную роль в передаче внутриклеточного сигнала и контроле процессов метаболизма. Кальциферол повышает кишечную абсорбцию кальция и фосфатов, регулирует концентрацию кальция в плазме крови.

При лечении этим комбинированным препаратом необходимо соблюдать следующие правила. Таблетку алендроновой кислоты принимают 1 раз в неделю в фиксированные дни, при пропуске приема таблетку принимают на следующий день. Нельзя принимать 2 таблетки одновременно. Алендроновую кислоту принимают утром натощак, не менее чем за 30 мин до первого приема пищи или других лекарственных средств. Таблетку запивают стаканом воды, после чего в течение 30 мин пациент должен находиться в положении стоя или сидя. Кофе и апельсиновый сок снижают биодоступность алендроновой кислоты на 60%, ее нельзя принимать перед сном. Входящие в состав препарата кальциферол и кальция карбонат необходимо принимать по 1 таблетке ежедневно после обеда или ужина, также запивая стаканом воды, в день приема алендроновой кислоты, через 3 ч после ее приема.

Осталон-кальций D рекомендуется для предупреждения переломов при ОП у женщин и мужчин, а также при длительном лечении ГК. Препарат противопоказан при беременности и в период лактации. С осторожностью следует назначать его пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – дисфагией, эзофагитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, аномалиями пищевода (стриктура и др.), а также хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина <35 мл/мин). Во время терапии не рекомендуется употреблять продукты, содержащие оксалаты (щавель, шпинат), и крупяные изделия, в состав которых входит фитин. Следует

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

помнить, что нестероидные противовоспалительные препараты могут усилить побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Таким образом, учитывая значительную частоту развития системного ОП у больных РА, особенно при длительном приеме ГК, высокий риск возникновения переломов, необ-

ходимо исследовать состояние МПК в области позвоночника и шейки бедренной кости и при наличии факторов риска развития ОП назначить больному противоостеопоротические препараты, среди которых предпочтение следует отдать БФ и их комбинации с витамином D₃ и кальцием.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Фармакотерапия остеопороза. Применение препарата Тевабон. РМЖ 2011;25:1538–42.
2. Гукасян Д.А., Власова И.С., Насонов Е.Л. Особенности генерализованного остеопороза у больных РА. Остеопор и остеопат 1999;3:14–7.
3. Белых Е.В., Меньшикова Л.В. Вторичный остеопороз у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2000;4:32.
4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А. Остеопороз при ревматических заболеваниях: роль глюкокортикоидов. Клин мед 1997;10:12–8.
5. Четина Е.В., Крылов М.Ю., Демин Н.В. и др. Ассоциация полиморфизма T (861–20) C трансформирующего фактора роста (ТФР) β1 с минеральной плотностью кости и экспрессией гена ТФРβ1 при постменопаузальном остеопорозе. Науч-практич ревматол 2012;51(2):50–5.
6. Маслова К.А., Крылов М.Ю., Торощова Н.В. и др. Полиморфизм генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе. Науч-практич ревматол 2008;3:8–15.
7. Белых Е.В. Факторы риска развития вторичного остеопороза у больных ревматоидным артритом. Остеопор и остеопат. Тез росс конгр по остеопор 2003;55.
8. Kaz H., Jonson D., Kerry S. et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004;43:1267–71.
9. Лесняк О.М., Бахтиярова С.А., Голобородько К.Н. и др. Качество жизни при остеопорозе. Проспективное наблюдение пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра. Остеопор и остеопат 2007;3:4–8.
10. Попов А.А., Изможерова Н.В., Гаврилова Е.И. и др. Оценка влияния перенесенных переломов лучевой кости на качество жизни жителей Екатеринбурга, страдающих постменопаузальным остеопорозом. Остеопор и остеопат 2007;3:9–11.
11. Барышева Ю.В., Ершова О.Б., Белосельский Н.Н. Качество жизни у женщин с ревматоидным артритом и остеопорозом. Остеопор и остеопат 2002;3:6–12.
12. Dukas L., Bischoff H.A., Lindpainter L.S. et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community dwelling elderly population with minimum calcium intake of more than 500 mg daily. J Am Geriatr Soc 2004;52:230–6.
13. Наумов А.В. Кальций и витамин D₃: от остеопороза до полиморбидности сердечно-сосудистых заболеваний. Леч врач 2012;4:36–9.
14. Plotkin L., Manolagas S., Bellido T. Dissociation of the proapoptotic effects of bisphosphonates on osteoclast from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. J Bone 2006;39:443–52.
15. Bone H.G. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. New Engl J Med 2004;350:1189–99.
16. Silverman S.L., Schousboe J.T., Gold D.T. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? Osteopor Int 2011;22:21–6.
17. Piscitelli P., Marcucci G., Parri S. et al. Compliance to antifracture treatments in Tuscany: a regional survey based on institutional pharmaceutical dataset. Clin Cases Miner Bone Metab 2011;8(3):62–5.
18. Лялина В.В., Мылов Н.М., Дмитриева Е.Г. и др. Изучение переносимости алендроната 70 мг в неделю и причины отмены лечения у больных постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики. Остеопор и остеопат 2007;3:31–5.

Деносумаб – первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза

О.А. Никитинская, Н.В. Торощова
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Заболеваемость остеопорозом (ОП) неуклонно увеличивается. Практикующие врачи, длительно наблюдающие больных ОП, часто задают вопросы о продолжительности лечения тем или иным препаратом, особенно в случаях тяжелого ОП и высокого риска новых переломов, когда эти препараты применялись в течение нескольких лет, о возможности и необходимости перевода больного с одной терапии на другую. Важное значение при организации помощи пациентам с ОП имеют индивидуальная переносимость лекарств, а также приверженность длительному лечению. Низкая комплаентность (<80%) ведет к уменьшению эффективности противоостеопоротических препаратов в предотвращении риска переломов, что ухудшает конечный результат лечения по сравнению с показателями, полученными в ходе клинических исследований, доказавших целесообразность их приема. С целью более качественной профилактики и лечения ОП разрабатываются новые противоостеопоротические препараты, изучается кратность их использования. В статье представлены данные о первом генно-инженерном препарате для лечения постменопаузального ОП – деносумабе, механизме его действия, эффективности и безопасности при многолетнем назначении, возможности перехода на его применение после лечения бисфосфонатами.

Ключевые слова: остеопороз, профилактика, лечение, деносумаб.

Контакты: Наталья Владимировна Торощова epid@irramn.ru