

УДК616.71-007.234-053.6-08:615.05

Т.Г. Васильева, Е.А. Кочеткова

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Владивостокский государственный медицинский университет,  
Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток)

*Ключевые слова: остеопороз, дети, подростки, лечение.*

В течение последних лет остеопороз (ОП) рассматривается как одна из значимых проблем клинической медицины, что определило интенсификацию научных исследований в этом направлении. Нарушение кальциево-фосфорного обмена и костного метаболизма у детей и подростков встречается довольно часто и является не только медицинской, но и социальной проблемой.

ОП — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящей к повышенной ломкости костей и риску переломов [3]. Понятие «прочность кости» отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности костной ткани и качество кости. Сущность патогенеза любого вида ОП заключается в дисбалансе процессов костной резорбции и костеобразования. Это вызывает изменения как количества костной ткани, так и ее качества. Низкий уровень минеральной плотности костной ткани у детей не позволяет им в дальнейшем достичь пика костной массы, что является высоким фактором риска развития ОП в молодом и зрелом возрасте. У детей и подростков чаще встречается вторичный ОП, реже — первичный, ювенильный [8]. При вторичном ОП к причинным присоединяются патогенетические факторы основного заболевания, а также негативное действие ряда лекарственных средств.

Принципиальное положение в проблеме ОП занимает поиск оптимальных способов его коррекции. Общеизвестна важная роль периода активного роста костей в развитии остеопенического синдрома и достижения пика костной массы в подростковом и юношеском возрасте. Важна генетическая предрасположенность к данному заболеванию, реализация которой зависит от уровня потребления с пищей кальция, витамина D, физической активности. В период активного роста практически не требуется применения лекарственных средств, влияющих на костную ткань, но при этом показаны превентивные мероприятия (диета, физическая активность, здоровый образ жизни) [9].

За последние годы активизировалась работа по синтезу и выпуску лекарственных препаратов для профилактики и лечения ОП. По своему фарма-

кологическому действию они условно делятся на средства, ингибирующие костную резорбцию (кальцитонины, бисфосфонаты, кальций, эстрогены), стимулирующие костеобразование (фториды, паратиреоидный гормон, гормон роста, андрогены, анаболические стероиды), и вещества многопланового действия (активные метаболиты витамина D, оссеин-гидроксиапатитный комплекс, фосфаты и др.) [5,8, 20]. В настоящее время у взрослых недостаточно четко разработаны схемы терапии ОП. Нет единого мнения в отношении пороговой минеральной плотности костной ткани, при которой необходимо назначение лечения. По одним данным рекомендуется использовать значение T-критерия 1,5 SD, по другим — 1 SD [3,20].

В детской практике проблема лечения еще более актуальна. Это обусловлено ограничением ряда препаратов, применяемых у взрослых, из-за отсутствия разработки возрастных дозировок, наличия серьезных побочных эффектов, отсутствия мониторинга концентрации препаратов в крови и рандомизированных исследований эффективности ряда антиостеопоротических средств [11]. В комплексном лечении остеопенического синдрома активно используются препараты кальцитонина. Основным его фармакологическим эффектом является угнетение резорбции кости. В почках кальцитонин регулирует синтез активной формы витамина D —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , защищает стенки сосудов от кальцификации. При этом он не оказывает влияние на физиологический уровень кальция в сыворотке крови. В многочисленных рандомизированных исследованиях эффективности синтетического кальцитонина лосося (миакальцик, кальцимар) у взрослых в интермиттирующем режиме доказано его влияние на снижение частоты переломов тел позвонков, повышение плотности костной ткани в позвоночнике, угнетение остеолитического индуцированного паратиреоидным гормоном [10, 21].

Одним из показаний к применению миакальцика является ОП при ревматических заболеваниях. В первую очередь это касается ОП, индуцированного глюкокортикостероидами. Доказана эффективность кальцитонина при интраназальном способе введения в течение 12–24 месяцев в комбинации с кальцием у ревматологических больных, получавших преднизолон в дозе 10–20 мг/сут [15]. Его использование вызывало клиническое улучшение у 70% пациентов уже через 10–15 дней от начала лечения. При этом уменьшалась боль, увеличивались объем движений и физическая активность, становились менее выраженными проявления астеноневротического синдрома, сокращался период иммобилизации [3, 10]. Комбинированное применение кальцитонина (200 ЕД в день) с препаратами кальция (500 мг/сут) и нативного витамина D (200 ЕД/сут) или альфа-кальцидола (0,25–0,5 мкг/день) более эффективно по сравнению с монотерапией. При этом регистрируется увеличение МПКТ от 3,2 до

4,4% в поясничных позвонках и на 2,8% в области Варда [8]. Применение кальцитрина позволяет снизить средние дозы противовоспалительных и базисных препаратов, уменьшить частоту обострений и замедлить прогрессирование ОП при ревматоидном артрите [21]. С внедрением интраназальной формы препарат стали применять при лечении глюкокортикоидиндуцированного ОП у детей. Была доказана терапевтическая эффективность миакальсика у 36 детей в возрасте от 4 до 15 лет с системной красной волчанкой и ювенильным дерматомиозитом, у которых был диагностирован ОП (интраназальное введение в дозе 200 МЕ в сутки двумя курсами по 3 месяца в год) [1]. При этом достоверно уменьшался болевой синдром, минеральная плотность костной ткани увеличивалась в поясничных позвонках на 12%. Наихудшие показатели были у детей с отягощенным по ОП наследственным анамнезом.

В последние годы в качестве антирезорбтивных средств активно стали использовать бисфосфонаты II и III поколений. Их эффект связан с подавлением активности остеокластов, усилением их апоптоза, увеличением дифференцировки и пролиферации остеобластов, активности остеопротегерина — ингибитора костной резорбции [22, 26]. При проведении рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности алендроната у взрослых с «ранним» ревматоидным артритом было доказано ингибирующее действие препарата на провоспалительные цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли), играющие немаловажную роль в патогенезе ОП [18]. Бисфосфонаты характеризуются высоким селективным накоплением в кости [22]. Их антирезорбтивные свойства с успехом используются для профилактики и лечения ОП у взрослых [8, 15]. Так, алендронат в дозе 5–10 мг/сут является препаратом первой линии для профилактики и лечения глюкокортикоидиндуцированного ОП [25]. Прирост минеральной плотности костной ткани в позвоночнике у таких больных на фоне приема алендроната составил 7,84%, в шейке бедра — 2,12%, в треугольнике Варда — 4,28% [17]. На фоне интермиттирующей циклической терапии этидронатом в течение года у больных ОП существенно увеличивалась минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника (до +3,78%), в контрольной группе данный показатель составлял 1,78% [15].

В настоящее время нет данных о рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях эффективности бисфосфонатов у детей, однако в литературе постоянно поднимается вопрос об актуальности данной проблемы. Наличие у бисфосфонатов ряда серьезных побочных эффектов, в первую очередь связанных с низкой интестинальной абсорбцией, ограничивает их использование в педиатрии [5, 11]. Кроме того, при одновременном использовании бисфосфонатов с нестероидными

противовоспалительными препаратами усиливается их гастротоксичность, что сужает показания к применению данной группы лекарственных средств. Однако предварительные результаты свидетельствуют о благоприятном эффекте памидроната при ОП, индуцированном глюкокортикоидными, у детей [26]. Наиболее активно изучалась эффективность отечественного бисфосфоната — ксидифона — при заболеваниях почек и вторичной гиперпродукции паратиреоидного гормона [11]. Существуют три основных показания к применению бисфосфонатов: 1) несовершенный остеогенез, 2) гиперкальциемия, 3) кальцификация других органов и систем. Доказана их терапевтическая эффективность у детей с длительной иммобилизацией и продолжительным приемом глюкокортикоидов [17, 27]. Перспективным является использование бисфосфонатов в педиатрии при первичном гиперпаратиреозе, анкилозирующем спондилите, ревматоидном артрите [17, 26].

Среди антирезорбтивных средств в педиатрии наиболее широкое применение получили препараты кальция. Важное условие любого вида профилактики и лечения ОП является достаточное употребление этого макроэлемента [2, 13]. Потребность в нем у детей с ОП в настоящее время не установлена. Кальций используется для профилактики ОП, особенно при низком поступлении его с пищей. Самостоятельного значения в терапии остеопенического синдрома кальций не имеет. Несмотря на доказанное антирезорбтивное действие, прием его в дозе 500–1000 мг/сут не предотвращает потерю костной ткани на фоне глюкокортикоидной терапии [3, 6, 24]. Более эффективен кальций карбонат, содержащий 40% элементарного кальция. В сравнении с ним кальций лактат содержит 9%, глюконат — 10%, цитрат — 17%, фосфат — 24% элементарного кальция. Эти препараты чаще назначают в комбинации с витамином D для улучшения абсорбции в кишечнике, в вечерние часы с учетом циркадного ритма резорбции, прерывистыми курсами (по 3 месяца 3 раза в год). Последнее условие обусловлено доказанным фактом снижения костеобразования после продолжительного (более 3–6 месяцев) применения кальция [8].

В последние годы неуклонно растет интерес к витамину D, играющему важную роль в регуляции обмена кальция и фосфора, процессах минерализации костной ткани у детей и подростков. Его витаминные, поливитаминные и комбинированные формы обладают больше профилактическим, чем терапевтическим действием [5, 9]. При монотерапии нативными формами витамина D на фоне приема глюкокортикоидов антиостеопоротический эффект либо не достигается, либо оказывается незначительным [15, 24]. По результатам метаанализа одиннадцати исследований сделан вывод, что комбинация кальция и витамина D более эффективна

влечении ОП, чем назначение одного только кальция [23, 24]. В педиатрии наиболее активно изучается эффективность препарата «Кальций-D<sub>3</sub> Никомед» [13, 14]. Выявлено его положительное влияние на минерализацию кости и минеральную плотность костной ткани поясничных позвонков у 40 детей в возрасте от 10 до 16 лет с остеопенией и ОП. При этом максимальный эффект зарегистрирован в возрастной группе 12–13 лет. На фоне приема «Кальций-D<sub>3</sub> Никомед» достоверно повышался уровень остеокальцина — маркера формирования костной ткани, снижалось содержание P-CrossLaps, отражающего активность резорбции кости [12]. Двухмесячный курс лечения препаратом остеопенического синдрома у беременных женщин характеризовался нормализацией уровня паратиреоидного гормона, повышением уровня кальцитонина, снижением показателей P-CrossLaps и частоты остеопенического синдрома у новорожденных [14].

По рекомендациям Amin et al. [16], всем больным, получающим преднизолон, на ранних этапах с профилактической и лечебной целью необходимо назначать препараты кальция и витамина D. Однако в настоящее время нет четких данных о том, что нативный витамин D в комбинации с кальцием способен предотвратить потерю костной массы у лиц со стероидным ОП [19, 23, 24]. Одним из перспективных направлений в коррекции костного метаболизма у больных первичным и вторичным ОП, в том числе и у детей, признано использование активных метаболитов витамина D, которые по сравнению с кальциферолом обладают устойчивостью, коротким периодом полувыведения, меньшей частотой осложнений [7, 9, 25].

Основной функцией активного метаболита D — гормона  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  — является активация абсорбции кальция в кишечнике и его транспорт в межклеточную жидкость путем индукции синтеза энтероцитом кальцийсвязывающего протеина. Несмотря на многочисленные эффекты витамина D, костная ткань является одним из основных органов-мишеней его действия [8, 24]. Через стимуляцию процессов всасывания фосфатов витамин D оказывает на кость анаболическое действие, способствуя синтезу, созреванию матрикса и его минерализации [9]. В условиях гипокальциемии он транзиторно увеличивает резорбцию костной ткани посредством стимуляции образования остеокластов из гемопоэтических предшественников и их дифференцировку. При нормокальциемии витамин D активизирует деятельность остеобластов, стимулирует дифференцировку предшественников остеокластов, снижает резорбцию костной ткани [23]. Кроме того, активные метаболиты витамина регулируют синтез тканевых факторов роста, коллагена I типа и матриксных белков. Они увеличивают объем кости, уменьшают эрозивную поверхность при ОП, улучшают минерализацию, увеличивают кортикальный слой, вос-

становливают микроповреждения, улучшают механические свойства кости, снижают интенсивность болей, повышают мышечную силу [25].

Известно, что влияние кальцитриола на различные виды обмена реализуется путем воздействия на экспрессируемые в тканях и клетках рецепторы витамина D [6]. Экспериментальные работы на животных с индуцированным ОП (овариектомия, иммобилизация, введение глюкокортикостероидов) доказали антиостеопоротический эффект активных форм витамина D. При этом они отличаются по фармакокинетическим параметрам, переносимости [9]. Терапия альфа-кальцидолом не повышает риска гиперкальциемии, гиперфосфатемии, при этом одинаково эффективны различные методы лечения: ежедневный интермиттирующий прием, пульс-терапия [25].

Данные рандомизированного исследования показали, что больные со стероидным ОП, получавшие только препараты кальция, имели потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника до 4,3% в год. При применении только кальцитриола — данный показатель был 1,3%, при использовании комбинированной схемы (кальцитриол в дозе 0,6 мкг/сут в сочетании с кальцием в дозе 500–1000 мг/сут) потеря костной массы была минимальной — 0,2% в год [6]. Эффективность альфа-кальцидола в дозе 1 мкг/сут доказана на 145 больных, нуждавшихся в лечении глюкокортикостероидами. Через 6 месяцев на фоне приема препарата минеральная плотность костной ткани у них снизилась на 2,11%, а в группе получавших плацебо — на 4%. Через год в основной группе больных минеральная плотность костной ткани увеличилась (+0,39%), в контроле — снизилась (-5,67%) [23].

По данным высококачественного метаанализа (уровень доказательности A) применение альфа-кальцидола в дозе 0,25–1 мкг/сут в течение 2 лет препятствовало уменьшению минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом, получавших глюкокортикостероиды [19]. Использование препарата в дозе 1 мкг/сут в течение 3 лет в сочетании с приемом кальция в дозе 500 мг/сут достоверно увеличивало МПКТ позвоночника (+2,4%) и шейки бедра (+1,2%) по сравнению с группой контроля (прием 1000 МЕ витамина D<sub>3</sub> и 500 мг кальция в сутки) [24].

Работ по изучению эффективности различных схем антирезорбтивной терапии, в том числе и с применением активных форм витамина D у детей, крайне мало. Особенно это касается проблемы ОП при ювенильных артритах. Кальцитриол и альфа-кальцидол, вероятно, обладают не только антиостеопоротическим, но и противовоспалительным эффектом, который достигается посредством активации синовиальных макрофагов и блокады провоспалительных цитокинов. Так, выявлена сильная корреляционная связь между концентрацией  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке

крови и в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом, получавших 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Повышение содержания активного метаболита витамина D в синовиальной жидкости доказывает его стимулирующий эффект на фиксированные макрофаги. Исследования влияния высоких доз 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (4 мкг/сут в течение 4 дней) на маркеры костного метаболизма при остеоартритах выявили активацию синтеза остеокальцина, снижение уровня сывороточного паратиреоидного гормона [4]. Доказана терапевтическая эффективность комбинации альфа-кальцидола и препарата кальция (в суточной дозе 1 мкг и 500–1000 мг соответственно). Лучший эффект был получен у детей с юношеским остеопорозом и с потерей костной массы более чем на 10% от возрастной нормы [2, 4]. Установлена эффективность альфа-кальцидола при проведении профилактики и лечения остеопороза, ассоциированного с глюкокортикоидами у детей с диффузными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами [1].

Таким образом, в многочисленных публикациях доказана актуальность и необходимость изучения проблемы остеопороза в педиатрии, так как истоки остеопороза взрослых лежат в детском и подростковом возрасте. Разработка методов профилактики и консервативной терапии остеопенического синдрома у детей — это сложная, но важная задача. При наличии в настоящее время достаточно большого количества препаратов, обладающих антиостеопоротическим действием, использование их у детей ограничено. Однако поиск оптимальных схем лечения остеопороза продолжается.

#### Литература

1. Голованова Н.Ю., Лыскина Г.А. // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. — 2004. — Т.1, № 1. — С. 60-63.
2. Зоткин Е.Г., Мазуров В.И. // *Русский медицинский журнал*. — 2004. — Т. 12, № 7. — С. 476-478.
3. *Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л.Е. Беневоленской, О.М. Лесняк.* — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2005.
4. Меркулов В.Н., Родионова С.С., Ильина В.К. // *Вестник травматологии и ортопедии*. — 2002. — № 1. — С. 7-11.
5. Насонова В.А., Насонов Е.Л. // *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей* — М.: Литера, 2003. — С. 254-256.
6. Насонов Л.Е., Гукасян Д. // *Тер. архив*. — 2000. — №11. — С. 71-73.
7. Нейко Е.М., Голович И.Ю., Глушко Л.В. и др. // *III Российский симпозиум по остеопорозу: тезисы докладов*. — СПб., 2000. — С. 135.
8. Рожинская Л.Я. // *Русский медицинский журнал*. — 2004. — Т. 12, № 9. — С. 54-57.
9. Шварц Г.Я. *Витамин D и D-гормон*. — М.: Анахарсис, 2005.
10. Шостак Н.А., Мурадянц А.А. // *Русский медицинский журнал*. — 2004. — Т. 12, №5. — С. 24-27.
11. Чумакова О.В., Картамышева О.В. // *Педиатрия*. — 2004. — №5. — С. 84-87.
12. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. // *Русский медицинский журнал*. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 1554-1556.
13. Щеплягина, Л.А., Моисеева Т.Ю., Богатырева А.О. и др. // *Российский педиатрический журнал*. — 2003. — № 3. — С. 16-22.
14. Щербавская Э.А. *Комбинация карбоната кальция и холекальциферола в профилактике и лечении нарушений кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у беременных женщин и новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Владивосток, 2001.
15. Adachi J.D., Bensen W.G., Brown J. et al. // *New Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 337. — P. 382-387.
16. Amin S., LaVallay M.P., Simms R.W., Felson D.T. // *Arthritis Rheum.* — 1999. — No. 42. — P. 1740-1751.
17. Bianchi M.L., Cimaz R., Bardare M. et al. // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1960-1966.
18. Contatore F.P., Acqvista A.C., Pipitone V. // *J. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 26. — P. 2318-2323.
19. Dequeker J., Borghs H., Cleemput J. Van et al. // *Z. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 59, No. 7. — P. 1126-1145.
20. Gland M. // *Nutrition*. — 2001. — Vol. 17, No. 2. — P. 179-185.
21. Kanis J.A., MacCloskey E. // *QJM*. — 1999. — Vol. 92. — P. 143-149.
22. Paut I.K., Gennar J.M., Retornaz J.L. et al. // *Arch. Pediatr.* — 2002. — Vol. 8. — P. 836-842.
23. Richy F., Ethgen O., Bruyere O. et al. // *Osteoporos. Int.* — 2004. — Vol.15, No. 4. — P. 301-310.
24. Ringe J. D., Dorst A., Faber H. et al. // *Rheumatol. Int.* — 2004. — Vol. 24, No. 2. — P. 63-70.
25. Ritzerfeld M., Klasser M., Mann H. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2003. — № 1. — С.35—37.
26. Steelman J., Zeitler P. // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol.142, Issue 4. — P. 417-423.
27. Zacharin M., Gundy T. // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 137. — P. 410-415.

Поступила в редакцию 20.03.05.

#### CONTEMPORARY DATA ABOUT THERAPEUTIC OF OSTEOPOROSIS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

T.G. Vasilieva, E.A. Kochetkova  
 Vladivostok State Medical University, Regional Clinical Center of the Maternity and Childhood Protection (Vladivostok)  
 Summary — This paper presents a literature review related about different positions of medical treatment of osteopenia and osteoporosis in childhood and adolescence. Strategies to prevent adult osteoporosis are best undertaken during childhood and adolescence, when the greatest amount of bone mineral density is acquired. The main mechanisms of action drugs consisting in inhibition bone resorption (biphosphonates, calcitonin, Ca<sup>2+</sup>, estrogen), increase bone mass (PTG, GH). Other drugs have different effects in bone (1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>).

*Pacific Medical Journal*, 2005, No. 3, p. 19-22.