

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Р.С. КАЛЫШЕВ

*Кардиология мен ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ.***ҚОЛҚА МОЙНЫ АНЕВРИЗМАСЫНЫҢ РЕКОНСТРУКТИВТІ ХИРУРГИЯСЫ**

Қолқа мойны аневризмасымен сырқат 30 науқасқа жасалған операцияларға анализ жүргізілген. Госпиталды өлім көрсеткіші 13,3% құрады. Жақсы нәтиже 86,7% анықталған жасалған қорытындышар: 1. Қолқа мойны аневризмасы мен сырқат науқастарға 2-3 күнде клиникалық зерттеулер аяқталып, операция алдындағы дайындық жүргізілуі қажет. 2. Bentall-De Bono әдісін қолқа мойны аневризмасында қолдану ең тиімді болып саналады.

SUMMARY

Р.С. КАЛЫШЕВ

*Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases Ministry of Health, Kazakhstan Republic, Almaty c.***RECONSTRUCTIVE SURGERY OF ANEURYSMS OF AORTAL ROOT**

The analysis of 30 operations of patients with aneurysms of aortal root carried out. Hospital mortality was 13,3%. Good results have been marked in 86,7%. The conclusions: 1. Clinical investigation of patients with aneurysms of aortal root must carry out in minimal dates (2-3 days) simultaneously with carrying out complex preoperative preparation. 2. Application of technique Bentall-De Bono at aneurysms of aortal root allows to achieve the good results.

РЕВМАТОЛОГИЯ

УДК 616.71-007.234-08

Р.Л. ИВАНОВА

*Государственный медицинский университет, г. Семей***ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА: ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ**

В статье обсуждаются вопросы приверженности терапии больных остеопорозом и возможные пути ее улучшения. Перспективным препаратом для повышения приверженности терапии постменопаузального остеопороза и, соответственно, для эффективного лечения остеопороза у пациенток с высоким риском переломов, по мнению автора, является таргетная терапия препаратом деносуаб (пролиа). Приоритетность деносуаба обеспечивается у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта парентеральной формой введения и отсутствием нежелательных явлений со стороны пищеварительного тракта; у женщин, ранее прекративших лечение и желающих возобновить терапию, но более удобную в применении и хорошо переносимую.

Ключевые слова: приверженность, остеопороз, деносуаб, таргетная терапия.

По современным представлениям, остеопороз – это прогрессирующее системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением массы кости и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к хрупкости и риску возникновения переломов. В последнее время значение остеопороза как медицинской проблемы возросло в связи с резким увеличением его частоты в популяции пожилых людей, особенно женщин в менопаузе. Велико значение остеопороза для большинства практикующих врачей (терапевтов, травматологов, гинекологов, эндокринологов, стоматологов), не только как причины переломов, но и как фактора снижения качества жизни многих пациентов, в том числе лиц, получающих современные иммуносупрессивные препараты, в частности стероидные гормоны, антиконвульсанты, цитостатики и др. Отрицательное влияние на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) оказывают «достижения» цивилизации и неблагоприятная экологическая обстановка.

По прогнозам ВОЗ, число пациентов с патологическими переломами шейки бедра, лучевой кости в типичном месте будет резко возрастать с каждым десятилетием, особенно в Азии, и через 50 лет увеличится с 1,6 до 5,3 млн.

Все вышеизложенное определяет необходимость не только своевременной диагностики, но и адекватного лечения и профилактики этой распространенной патологии.

В нашей стране изучение распространенности остеопороза проводились только в городах Алматы и Семей в 2006-2009 годах. По результатам этих исследований установлено, что остеопороз имеет возрастающую ак-

туальность и для Казахстана, особенно для населения, проживающего в экологически неблагоприятных условиях. Среди населения г. Семей выявлено наличие раннего снижения минеральной плотности костной ткани у молодых лиц, коррелирующее с частотой и соответствующей структурой переломов [1, 2].

Однако, лечение остеопороза в современных условиях недостаточно эффективно по нескольким причинам. Одними из главных факторов являются низкая приверженность пациентов к длительному приему антиостеопоротических препаратов и недостаточная их эффективность.

Под приверженностью терапии понимают соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни [3].

Проблема недостаточной приверженности больных лечению особенно актуальна при остеопорозе. Так, до 50% пациентов с остеопорозом спустя год от начала приема антиостеопоротических препаратов самостоятельно прерывают лечение, назначенное врачом [4], тогда как лечение остеопороза – процесс длительный, продолжающийся не менее 3–5 лет. Также установлено, что при комплаентности менее 50% эффективность терапии стремится к нулю. В исследовании, проведенном Curtis J.R. и соавт., было продемонстрировано, что у больных с низкой комплаентностью (менее 50%) по сравнению с пациентами, комплаентность которых достигала 90%, риск переломов возрастал на 40% [5]. Такое неудовлетворительное положение связано с тем, что пациенты не имеют выраженных симптомов заболевания (поэтому остеопороз называют «безмолвной болезнью»), физически не ощущают прогрессирования процесса и действия

лекарственных препаратов. Однако, явно ощущают побочные эффекты, например, изжогу и боль в эпигастрии при приеме бисфосфонатов. Часто пациенты не выполняют врачебных рекомендаций из-за сложного приема препаратов: бисфосфонаты требуют приема на голодный желудок, при соблюдении вертикального положения туловища и последующий прием завтрака только через час после приема таблетки; стронция ранелат требует ежедневного разведения в воде и строгого приема на ночь.

Отрицательные клинические и экономические последствия низкой приверженности ни у кого не вызывают сомнений [3].

Для лечения остеопороза в настоящее время используются препараты, которые достоверно снижают риск переломов позвоночника и некоторые из них периферических костей. Однако, эффективность этих препаратов остается недостаточной из-за низкой приверженности пациентов терапии. Необходимы новые лекарственные средства, комфортное использование которых позволит пациентам длительно оставаться на терапии. Таким препаратом для лечения остеопороза является денозумаб («Пролиа») – это полностью человеческое моноклональное антитело, т.е. биологический препарат, разработанный для воздействия на специфические звенья патогенеза остеопороза без взаимодействия с другими элементами человеческого организма [6, 7].

Создание биофармакологических агентов – это одно из последних направлений в фармакологии. Их получают в живых организмах и они влияют на регулирующие системы, преимущественно внеклеточно. Влияние этих агентов специфично в отношении определенных мишеней, поэтому механизм их действия называют «таргетным» («target» англ. – мишень).

Известно, что ремоделирование костной ткани протекает под контролем гормонов, белков-цитокинов и механических факторов. Нарушение процессов ремоделирования приводит к ускорению костного обмена в сторону преобладания резорбции.

Прорыв в понимании патофизиологии остеопороза произошел благодаря обнаружению новых белков, участвующих в костном ремоделировании, в частности, представителей подсемейства рецепторов фактора некроза опухолей (ФНО) – остеопротегерина (ОПГ), RANK и лиганда RANK [8]. RANK является трансмембранным рецептором, экспрессируемым на поверхности остеокластов и их предшественников. Его лиганд представляет собой цитокин из семейства ФНО, синтезируемый и секретируемый остеобластами, а также некоторыми другими видами клеток. Факторы роста, гормоны и цитокины посредством лиганда RANK стимулируют резорбцию костной ткани. Лиганд RANK является ключевым медиатором формирования, нормального функционирования и выживания остеокластов. Лиганд RANK необходим для стимуляции экспрессии генов в клеточной линии остеокластов, что обеспечивает превращение их предшественников в зрелые формы [9].

У женщин в менопаузе протективный эффект эстрогенов на кости выражается в подавлении образования остеокластов и снижении их способности разрушать кость путем стимуляции выработки ОПГ [11]. У эстрогендефицитных женщин недостаток ОПГ ведет к повышению уровня RANKL. Так, установлено, что уровень RANKL у эстрогендефицитных женщин был в 2-3 раза выше, чем принимающих эстрогены [12]. Так же обнаружена связь высокого уровня сывороточного RANKL с повышением риска остеопоротических переломов [13].

В итоге полученных сведений о механизме развития остеопороза и открытия сигнального пути ОПГ-RANK-RANKL компанией AMGEN был создан новый биологи-

ческий препарат денозумаб (пролиа). Пролиа имеет уникальную структуру и низкий антигенный потенциал, что позволяет избежать перекрестного реагирования с другими эндогенными компонентами [6]. Эффективная доза денозумаба составляет 60 мг. Препарат вводится подкожно каждые 6 месяцев в виде 1 мл раствора [7].

Широкомасштабные клинические исследования денозумаба у людей проведены на основе принципов доказательной медицины [14].

В доклинических исследованиях на обезьянах денозумаб продемонстрировал достоверное повышение МПК в позвонках, в проксимальном отделе бедра и в дистальных отделах предплечья [15, 16]. Однократное введение денозумаба в дозе 60 мг вызвало значимое и устойчивое снижение маркеров костной резорбции на 80-90% [17].

В исследованиях I фазы изучали безопасность, переносимость и влияние препарата на метоболизм костной ткани у 49 здоровых женщин-добровольцев. Эффект проявился в виде снижения костноспецифической щелочной фосфатазы (КС-ЩФ) в крови (показатель костеобразования), отмечалось умеренное статистически не достоверное снижение уровня сывороточного кальция и фосфора. Изменений показателей иммунной системы (субпопуляции Т- и В-лимфоцитов не отмечено) [18].

В исследовании II фазы оценивали эффективность и безопасность длительного применения денозумаба, а также последствия прекращения и возобновления лечения денозумабом у женщин в постменопаузе со снижением МПК. Исследование II фазы продемонстрировало, что продолжительная терапия денозумабом в течение 72 месяцев способствовала значительному увеличению МПК во всех отделах скелета по сравнению с плацебо [19]. Достоверное повышение МПК в дистальном отделе лучевой кости свидетельствовало о влиянии денозумаба на кортикальную кость, что не наблюдалось ранее при лечении другими антиостеопоротическими препаратами [20].

Механизм действия бисфосфонатов заключается в связывании их с резорбтивной поверхностью, площадь которой в кортикальном слое значительно меньше, чем в трабекулярной. Денозумаб является полностью человеческими моноклональным антителом к RANKL, которое подавляет активность остеокластов без связывания с костным матриксом, поэтому и воздействие его на кортикальную кость более выражено, чем у бисфосфонатов.

За 6 лет лечения денозумабом (исследование II фазы) наблюдались побочные эффекты в виде острой респираторной инфекции, артралгии и боли в спине. Общая частота нежелательных явлений была около 17,5%, а в группе плацебо – у 11%.

Эффективность денозумаба по снижению частоты переломов у пациенток с остеопорозом изучалась в 3-летнем многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FREEDOM [19]. В исследовании принимали участие 7868 женщин в возрасте от 60 до 90 лет с Т-критерием МПКТ ниже $-2,5$, но не ниже $-4,0$ в поясничных позвонках или шейке бедра. На момент включения в исследование примерно у 24% женщин в возрасте 60-90 лет имелся хотя бы один позвоночный перелом, около 32% женщин были в возрасте свыше 75 лет. Первичной конечной точкой было возникновение новых переломов. На фоне лечения денозумабом наблюдалось достоверное снижение относительного риска переломов по сравнению с плацебо: риск новых переломов позвонков был снижен на 68% ($p < 0,001$), переломов шейки бедра – на 40% ($p < 0,04$) и других внепозвоночных переломов – на 20% ($p < 0,01$) [19]. При этом у пациентов, получавших пролиа, за 3 года МПКТ в поясничном отделе повысилась на 13,4%, в общем показателе бедра – на 6,1% и в дистальной лучевой кости за тот же период – на 1,9%.

В сравнительном исследовании DECIDE (двойное слепое маскированное) изучалась эффективность деносуаба в сравнении с бисфосфонатом (алендронат) [20]. Данное исследование показало, что деносуаб в большей степени повышает МПК позвонков, проксимального отдела бедра и предплечья, чем алендронат ($p < 0,001$). Уже через 12 месяцев средний прирост МПКТ в общем показателе бедра на фоне лечения пролиа составил +3,5%, тогда как на фоне алендроната +2,6% ($p < 0,0001$), на уровне шейки бедра: +2,4% и +1,8%, соответственно ($p < 0,0001$), т.е. прирост в группе деносуаба на 35% превосходил прирост МПК в группе алендроната.

Также на фоне лечения деносуабом происходило более быстрое и значимое снижение уровня маркеров костного метаболизма. Полученные данные свидетельствовали о более выраженном антирезорбтивном эффекте деносуаба по сравнению с алендронатом, особенно на размеры резорбтивной поверхности и степень минерализации [21].

Известно, что остеопоротические переломы и особенно переломы бедра являются причиной инвалидности и высокой смертности. До сих пор не было доказано влияние антиостеопоротических препаратов на показатели смертности. Недавно проведенный метаанализ масштабных исследований показал, что эффективная антиостеопоротическая терапия снижает общую смертность независимо от возраста и предшествующих позвоночных или периферических переломов [22].

Таким образом, у больных с остеопорозом низкая приверженность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта антиостеопоротической терапии, и она существенно повышает вероятность развития переломов и ведет к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение. Биологический препарат деносуаб (пролиа) следует считать перспективным препаратом для повышения приверженности терапии постменопаузального остеопороза и, соответственно, для эффективного лечения остеопороза у пациенток с высоким риском переломов. Приоритетность деносуаба обеспечивается у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта парентеральной формой введения и отсутствием нежелательных явлений со стороны пищеварительного тракта; у женщин, ранее прекративших лечение и желающих возобновить терапию, но более удобную в применении и хорошо переносимую.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Иванова Р.Л., Горемыкина М.В., Ботабаева А.С. и др. Состояние минеральной плотности костной ткани у лиц молодого возраста. II Международн. конференция «Медико-социальная реабилитация населения экологически неблагоприятных регионов». Семей, 2008. – С. 22
- 2 Ботабаева А.С., Иванова Р.Л. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди жителей г. Семей // Астана медициналык журналы. – 2008 – №5. – С. 56-59
- 3 Adherence to long-term therapy, evidence of action, World Health Organization, 2003
- 4 Salomon DH, Avorn J, Katz JN et al. Compliance with osteoporosis medications // Arch Int Med 2005; 165:2414-2419
- 5 Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101.038 new bisphosphonate users. J Bone Miner Res. 2008, 23(9): 1435-41
- 6 McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, et al. Compliance with drug therapy for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis // Maturitas 2004;48:271 -287

7 McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density // New Engl J Med. 2006;354(8):821-831

8 Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function // Nature .-1997-390:175-179.

9 Schneeweis L.A., Willard D., Milla M.E. Functional dissociation of osteoprotegerin and its interaction with receptor activator of NF- κ B ligand // J Biol Chem 2005; 280:41:155-164

10 Lacey DL, Timms E, Tan H-L, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation // Cell. 1998; 93:165-176

11 Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone // Recent Prog Horm Res. 2002;57: 385-409

12 Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease // Endocrin Rev 2008;29:155-192.

13 Eghbali-Fatourechi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women // J Clin Invest.2003;111:1221-1230

14 Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women // J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(6):2149-2157.

15 Atkinson JE, Cosenza ME, Cranmer P, et al. Bone mineral density is increased following monthly administration of AMG 162 in cynomolgus monkeys // 25th Annu Meet Am Soc Bone Mineral Res (ASBMR) (Sept 19-23, Minneapolis) 2003, Abst SA395

16 Ominsky MS, Schroeder J, Smith SY, Farrell DJ, Atkinson JE, Kostenuik PJ. Denosumab (AMG 162), a fully human RANKL antibody, improves cortical and cancellous bone mass and bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys // J Bone Miner Res. 2007;22:S23

17 Peterson M.C., Stouch B.J., Chen D. et al. AMG 162, a fully human monoclonal antibody against receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) rapidly and profoundly suppresses bone resorption in cynomolgus monkey // IBMS/JSBMR Joint Meeting. Osaka (Japan) 2003

18 Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis – focus on denosumab // Clin Interv Aging 2009; 4: 241-250

19 Cummings SR, McClung MR, Christiansen C, et al. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: Results from the FREEDOM trial // J Bone Miner Res 2008;23(suppl 1):S80. Abstract 1286 and oral presentation

20 Brown JP, Prince RL, Deal C et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial // J Bone Miner Res 2009;24:153-61

21 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // N Engl J Med. 2009;361:1-10

22 Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis // J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1174-81

ТҰЖЫРЫМ

Р.Л. ИВАНОВА

Мемлекеттік медициналық университет, Семей қ.

ОСТЕОПОРОЗ ТЕРАПИЯСЫНЫҢ ЖОЛЫН ҚУШЫЛЫҚ: ЖАҚСARTУ ЖОЛДАРЫ

Остеопорозбен ауыратындардағы төменгі бейімділік антиостеопоротиялық терапияның терапевтік салдарының көрініс табуын азайтудың басты себебі болып табылады және ол сынықтардың даму ықтималын едәуір арттырады және аурулардың өмір сүру сапасын төмендетуге және емделуге жұмсалатын шығындардың артуына әкеліп соғады. Деносуаб (пролиа) биологиялық препаратын постменопаузальды остеопороз терапиясының бейімділігін арттыруға арналған және тиісінше сынықтардың жоғары тәуекелі бар науқастардағы остеопорозды тиімді емдеуге арналған перспективті препарат деп есептеу қажет. Деносуабтың артықшылығы енгізудің парентералды формасымен және ас қорыту жолы жағынан жағымсыз құбылыстардың болмауымен асқазан-ішек жолы ауыратын науқастарда; емделуді мерзімінен бұрын тоқтатқан және қолданылуы барынша қолайлы және жақсы төзе алатын терапияны жаңартуға ниет білдіретін әйелдерде қамтамасыз етіледі.

CIS/DNB/0056/12

Статья опубликована при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с мнением компании. ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения прав третьих сторон.

SUMMARY

R.L. IVANOVA

State Medical University, Semey c.

COMPLIANCE WITH OSTEOPOROSIS THERAPY: WAYS OF IMPROVING

In patients with osteoporosis, low compliance is the main reason of decrease of intensity of therapeutic effect of anti-osteoporosis therapy, which substantially increases risk of occurrence of fractures and leads to loss of life quality of patients and to growing treatment expenses. Biological preparation Denosumab (Prolia) shall be considered perspective preparation for increase of compliance to therapy of postmenopausal osteoporosis and, consequently, for effective treatment of osteoporosis among female patients under high risk of fractures. Priority of Denosumab among patients with gastro-intestinal diseases is assured by parenteral form of administration and by absence of adverse events on the part of digestive tract; among women who previously terminated therapy and wish to re-introduce therapy but more comfortable in use and well-tolerated.

ФЛЕБОЛОГИЯ

УДК 616.147.17

Л.К. КУДЕРИНОВА

Городская поликлиника №4, г. Алматы

ДЕЛИКАТНЫЕ ПОДРОБНОСТИ «НЕУДОБНОЙ» БОЛЕЗНИ, РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПРОЕКТА ТАЛАП В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Геморрой (геморроидальная болезнь) не случайно считается самым распространенным заболеванием прямой кишки: согласно цифрам медицинской статистики, 40% всех обращений к проктологу вызвано именно этим недугом. Причем от «неудобной» болезни в равной степени страдают как сильная, так и прекрасная половина человечества.

Ключевые слова: геморроидальная болезнь, образ жизни, программа ТАЛАП.

Эпидемиологические данные в отношении распространенности геморроя неоднородны, так как их оценка происходит по различным параметрам: наличие симптомов геморроя, анатомические разновидности или подходы к лечению. В результате показатель заболеваемости колеблется от 4 до 86% в зависимости от того, проводится ли исследование в специализированном центре или представляет собой почтовое анкетирование без медицинского осмотра, при котором систематическая ошибка оценки, обусловленная субъективным фактором, очевидна. Подсчитано, что 50% лиц старше 50 лет испытывали симптомы геморроя по крайней мере один раз в жизни [1]. В США 15 млн взрослых страдают от геморроя, и треть из них обращается по этому поводу к врачу [2]. Распространенность выпадения геморроидальных узлов III-IV степени составляет 11% в популяции лиц без симптомов и 31% у лиц с симптомами геморроя [4]. Установлено так же, что нет никакой разницы в частоте заболеваемости, связанной с этнической принадлежностью. Генетические факторы, связанные с геморроем, не определены. Недавнее исследование во Франции показало, что 39% опрошенных взрослых указали, что они страдали от геморроя по крайней мере один раз в жизни, а 15% отметили геморрой в

анамнезе в течение предыдущих двенадцати месяцев. Только один из четырех опрошенных обращался за консультацией к врачу, а аноскопия была выполнена менее чем в 5% случаев [5].

Многочисленные исследования, проведенные в течение двух последних десятилетий, ставили перед собой цель определить провоцирующие факторы заболевания. В развитии этой деликатной проблемы немалую роль играет запутанный клубок «городского» образа жизни [6, 7]:

- малоподвижная «сидячая» работа;
- нерациональное и нерегулярное питание, приводящее к избыточному весу;
- хронические запоры с длительным натуживанием;
- регулярное поднятие чрезмерных тяжестей, будь то работа, тяжелая атлетика и другие виды силовых упражнений;
- хронический стресс;
- курение;
- увлечение «горячительными» напитками, даже пивом и коктейлями;
- у женщин геморрой нередко развивается во время беременности и родов;
- врожденная слабость стенок геморроидального сплетения, наследственная предрасположенность;