

И.К.БАРАНОВА, д.м.н., профессор, РГМУ, НИИ пульмонологии, Москва

Глюкокортикоид- индуцированный остеопороз —

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Синтетические производные природных глюкокортикостероидов (ГКС) в настоящее время включены в арсенал основных средств современной терапии различных заболеваний. Они широко применяются при лечении аутоиммунных процессов, патологии органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, активно используются в трансплантологии, онкологии и т.д. От 0,5 до 1,0% лиц взрослой популяции развитых стран когда-либо принимали системные ГКС (СГКС). Большинство больных получают лечение СГКС короткими курсами, однако у 22% пациентов терапия продолжается более 6 мес., а у 4% — более 5 лет [3].

Количество больных, длительно принимающих СГКС, возрастает от 0,2% в возрасте 20—29 лет до 2,5% — в возрасте 70—79 лет [4].

Одним из наиболее частых и тяжелых побочных эффектов при применении ГКС является развитие глюкокортикоид-индуцированного остеопороза (ГИО) — заболевания, при котором происходит снижение прочности кости и возрастает риск переломов, возникающих при минимальной травме или спонтанно. ГИО развивается у лиц любого возраста и пола и является наиболее частой формой вторичного остеопороза. Применение СГКС обуславливает более половины случаев остеопороза в молодом возрасте.

У пожилых пациентов снижение костной плотности при длительной терапии СГКС происходит в 2—

3 раза быстрее, чем в физиологических условиях. Остеопоротические переломы регистрируются у 30—50% больных, получающих длительное лечение СГКС. При приеме СГКС в суточной дозе 5 мг и более (в преднизолоновом эквиваленте) относительный риск переломов в целом по сравнению с общей популяцией увеличивается в 1,9, переломов бедра — в 2, позвонков — почти в 2,9 раза [5]. При морфометрическом рентгенологическом исследовании у 37% женщин в постменопаузе, получающих СГКС более 6 мес., выявляют один и более переломов позвонков [6].

ГРУППЫ РИСКА И ОБСЛЕДОВАНИЕ

Несмотря на возможность ранней диагностики и наличие современных лекарственных средств, уровень профилактики и лечения ГИО остается низким

во всем мире: менее 50% больным, длительно принимающим СГКС, проводится адекватное обследование, не более 15% получают антиостеопоротические препараты [7]. Очень низок процент среди пациентов младше 50 лет, особенно среди мужчин.

Неадекватный уровень оказания медицинской помощи вызывает беспокойство у специалистов. Во многих странах разработаны и опубликованы клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины. В 2005 г. Российская ассоциация по остеопорозу издала клинические рекомендации, в которых глюкокортикоид-индуцированному остеопорозу посвящен отдельный раздел [1].

Перечислим основные вопросы, обсуждаемые в последних публикациях и клинических рекомендациях.

При какой длительности приема и суточной дозе СГКС больные подвержены возникновению переломов?

Риск возникновения переломов возрастает с увеличением как суточной дозы, так и длительности приема. Результаты проведенных исследований обусловили значительные изменения критериев, определяющих направление больных на обследование, необходимость проведения профилактики и лечения. Минимальная длительность приема СГКС, обуславливающая необходимость проведения этих мер, сократилась с 6 до 3 мес. Изменились представления и о пороговой суточной дозе. Ранее считалось, что переломы могут возникать при приеме СГКС в дозе 7,5 мг/сут. и более в преднизолоновом эквиваленте. Однако результаты широкомасштабного ретроспективного когортного исследования, опубликованного в 2000 г., показали, что риск переломов возрастает и при приеме меньших доз. По

■ **С возрастом количество больных, длительно принимающих СГКС, возрастает: от 0,2% в возрасте 20—29 лет до 2,5% — в возрасте 70—79 лет.**

сравнению с лицами контрольной группы, подобными по возрасту, полу и характеру работы, относительный риск переломов шейки бедра значительно возрастал при приеме СГКС в дозах $>2,5$ мг/сут. в преднизолоновом эквиваленте, а переломов позвонков — при приеме $<2,5$ мг/сут. [4]. Исследование показало отсутствие «безопасных» доз СГКС. Больные, принимающие СГКС в любой дозе в течение 3 мес. и более, относятся к группе высокого риска развития остеопороза и связанных с ним переломов.

Какие методы обследования необходимо провести для диагностики ГИО?

Обязательными методами диагностики остеопороза являются измерение плотности костной ткани (денситометрия) и рентгенография костей, прежде всего позвоночника, для выявления переломов.

Для оценки минеральной костной плотности (МПК) в настоящее время используются двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry — DXA), ультрасонометрия и количественная компьютерная томография. Применение компьютерной томографии ограничивают лучевая нагрузка и высокая стоимость обследования. «Золотым стандартом» диагностики является измерение МПК с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в наиболее опасных для переломов областях — поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. Этот метод позволяет определять потери костной плотности начиная с 2—3%. На практике недостаточное количество аппаратов DXA пытаются компенсировать за счет использования более дешевых ультразвуковых приборов — костных ультрасонометров — для обследования периферических участков скелета (фаланг пальцев, костей предплечья, передней поверхности большеберцовой кости и пяточной кости). Однако основной областью применения костной ультрасонометрии в настоящее время являются скрининговые исследования для выявления лиц с вероятностью костной патологии с обязательной последующей верификацией на DXA-денситометре. Современные коммерческие костные ультрасонометры не являются альтернативой DXA-денситометров, и их нельзя рассматривать как инструмент для количественной диагностики остеопороза. Результаты костной ультрасонометрии не могут служить основанием для назначения лечения остеопороза или для контроля его эффективности.

Рентгенография не является ранним методом диагностики, поскольку определяет уменьшение костной массы, когда степень снижения минерализации достигает 20—40%. Однако этот метод исследования необходим для выявления или подтверждения наличия переломов, проведения дифференциальной диагностики с другой костной патологией. Для

рентгенологической диагностики остеопоротических переломов позвонков и их динамики используют морфометрические методы оценки деформаций тел позвонков. Остеопоротический перелом следует диагностировать при снижении индекса тела позвонка более чем на 20% и при исключении воспалительных и невоспалительных заболеваний позвоночника. При наличии остеопоротических переломов позвонков на рентгенограммах позвоночника денситометрию проводить необязательно, поскольку пациента с переломами позвонков необходимо лечить независимо от показателей костной плотности.

При проведении дифференциальной диагностики с вторичным остеопорозом другой этиологии (вызванным эндокринными заболеваниями, патологией почек, миеломной болезнью и т.д.) необходимо провести исследование общего белка, креатинина, общего или ионизированного кальция, паратиреоидного гормона в крови, кальция в суточной моче.

При какой минеральной плотности костной ткани возрастает риск возникновения переломов при проведении терапии СГКС?

Костная масса на 70% определяет прочность кости и является простым предиктором риска перелома. Согласно рекомендациям ВОЗ снижение МПК на 1—2,5 стандартных отклонений (SD) от пиковой костной массы (т.н. Т-критерий) соответствует остеопении, более чем на 2,5 SD — остеопорозу, а наличие при этом хотя бы одного перелома свидетельствует о тяжелом остеопорозе [8]. Эти критерии первоначально были разработаны для диагностики постменопаузального остеопороза, но в дальнейшем их стали использовать и для диагностики остеопороза другой этиологии, как у женщин, так и у мужчин. При постменопаузальном остеопорозе уровень МПК в 2,5 SD соответствует «порогу переломов», т.е. это уровень, ниже которого возникает риск возникновения не-traumатических переломов.

При ГИО переломы возникают при более высокой МПК, чем при постменопаузальном остеопорозе. Результаты наблюдения в ходе рандомизированных клинических исследований за женщинами из групп плацебо в постменопаузе в течение года показали, что у пациенток, принимающих СГКС, переломы наблюдаются чаще, возникают в более молодом возрасте и при более высоких показателях МПК по Т-критерию ($-1,2$ SD), чем у не принимающих СГКС

■ **Применение СГКС обуславливает более половины случаев остеопороза в молодом возрасте.**

■ **Остеопоротические переломы регистрируются у 30—50% больных, получающих долговременное лечение СГКС.**

(Т-критерий от $-2,4$ до $-2,8$ SD) [9]. По результатам проведенного T.P. van Staa с соавт. мета-анализа нескольких больших исследований МПК у больных, принимающих СГКС, был сделан прогноз риска возникновения переломов. В основу расчетов были положены данные популяционного исследования постменопаузального остеопороза. Оказалось, что теоретически высчитанные относительные риски возникновения переломов позвонков и шейки бедра ($2,86$ и $2,01\%$, соответственно) оказались значительно ниже реальных величин, которые были получены у больных при проведении терапии СГКС ($4,7$ и $6,1\%$, соответственно) [5].

Таким образом, риск возникновения переломов на фоне терапии СГКС значительно выше, чем ожидаемый от изменений МПК. При ГИО пороговое значение МПК, указывающее на тяжесть заболевания, необходимость проведения лечебных мероприятий и прогноз, точно не определено и нуждается в дальнейшей оценке. В клинических рекомендациях этот показатель МПК варьирует от -1 SD [10] до $-1,5$ SD [11] по Т-критерию.

Существует ли риск развития ГИО и переломов у больных, получающих короткие курсы СГКС?

Риск развития остеопороза и обусловленных им переломов возрастает у пациентов, получающих частые короткие курсы СГКС.

В 4-летнем проспективном исследовании продемонстрировано снижение костной массы у больных, принимающих более 2 коротких курсов СГКС в год [12]. При обследовании детей в возрасте 7–14 лет было установлено, что применение в течение го-

да 4-х и более коротких курсов (с медианой продолжительности 5 дней) приводит к увеличению общего риска переломов в $1,32$, а риска переломов шейки бедра — в 2 раза [13]. Аналогичные результаты о последствиях проведения частых коротких курсов (4 и более в год, по 30 мг/сут.) получены и у взрослых [14].

Возрастает ли риск развития ГИО и возникновения переломов при приеме ингаляционных глюкокортикостероидов?

ИГКС практически полностью вытеснили СГКС в области контроля симптомов и предупреждения обострения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), оставив им место в лечении лишь небольшой части тяжелых больных. В европейских странах 5% населения принимает ингаляционные ГКС (ИГКС) [15]. Терапевтический индекс (соотношение эффект/неже-

лательный эффект) при длительном лечении ИГКС всегда выше, чем при длительной терапии СГКС. Средние и высокие дозы ИГКС обладают противовоспалительным эффектом, сравнимым с $7,5$ – 10 мг/сут. преднизолона [16]. По безопасности ИГКС, в силу своего локального действия, а также быстрой пресистемной инактивации, значительно превышает СГКС.

За длительный период использования ИГКС менялось мнение о их нежелательном воздействии, в т.ч. на костную ткань. Первоначальное мнение о том, что прямой способ доставки может предотвратить развитие побочных эффектов, в настоящее время уже не является столь однозначным. Все существующие в настоящее время ИГКС всасываются в легких, и некоторая их часть попадает в системный кровоток. Риск возникновения системных побочных эффектов при применении ИГКС зависит от дозы и активности ГКС, способа их доставки, системной биодоступности, метаболизма при первом прохождении через печень (превращения в неактивные метаболиты) и периода полувыведения той их части, которая всосалась в легких и, вероятно, в кишечнике, поэтому побочные эффекты у разных ИГКС отличаются. Циклесонид, будесонид и флутиказон пропионат в эквивалентных дозах обладают меньшими побочными эффектами [17].

На сегодняшний день невысоок уровень доказательности данных о нежелательном влиянии ИГКС на костную ткань. Долговременные плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования по оценке влияния ИГКС на частоту переломов не проводились. Результаты, демонстрирующие негативное влияние длительного лечения ИГКС в высоких дозах на МПК, получены только в рандомизированных клинических исследованиях, проведенных Lung Health Study у больных ХОБЛ: через 3 года лечения триамцинолон ацетонидом определено снижение МПК в позвоночнике ($-0,38\%$ в основной группе и $+9,8\%$ в контроле) и проксимальном отделе бедра (-2 и $-0,22\%$, соответственно) [18]. В 2001 г. в Кокрановской базе данных был опубликован систематический обзор A.Jones и соавт., составленный на основании анализа результатов 7 проведенных рандомизированных клинических исследований [19]. Оценивалось влияние на МПК беклометазон дипропионата и будесонида в дозах до 2200 мкг, флутиказона пропионата до 1100 мкг. Проведенный мета-анализ показал, что прием ИГКС в течение 2–3 лет не вызывает изменений МПК и не влияет на частоту возникновения переломов. В заключение авторы указали на необходимость длительных проспективных исследований для оценки эффекта применения средних и высоких доз ИГКС.

Результаты одномоментных исследований, уступающих по уровню доказательности рандомизиро-

■ Больные, принимающие СГКС в любой дозе в течение 3 мес. и более, относятся к группе высокого риска развития остеопороза и связанных с ним переломов.

ванным клиническим исследованиям, довольно противоречивы: в некоторых исследованиях определено дозо-зависимое снижение МПК, в других — отсутствие влияния ИГКС. Это связано с дизайном исследований, вариабельностью исходной костной массы и длительностью терапии, различием применяемых доз ИГКС, назначением в период наблюдения коротких курсов СГКС в связи с обострением. В 2003 г. F.Richy с соавт. [20] был проведен мета-анализ результатов 11 контролируемых исследований терапии больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Суммируя данные проспективных и ретроспективных когортных, а также одномоментных исследований, было определено снижение МПК позвоночника и проксимального отдела бедра у больных, принимающих ИГКС. Показано, что будесонид обладает менее выраженными побочными эффектами, чем беклометазон дипропионат и триамцинолон. Побочный эффект на МПК и маркеры костного обмена оказали препараты в следующих суточных дозах: будесонид — 686+158 мкг; беклометазона дипропионат — 703+123 мкг; триамцинолон — 1000+282 мкг.

В последние годы выполнено несколько популяционных случай-контроль исследований, посвященных оценке риска переломов у больных, принимающих ИГКС. В результате не выявлено увеличения риска переломов при приеме ИГКС в средних терапевтических дозах. Однако в ряде исследований было показано, что длительная терапия с применением высоких доз у больных пожилого и старческого возраста приводит к увеличению возникновения риска переломов, в т.ч. шейки бедра [21, 22, 23].

Полученные данные нашли отражение в клинических рекомендациях, основанных на принципах доказательной медицины. В 2002 г. Королевское общество врачей Великобритании впервые отметило возможность снижения МПК при применении высоких доз (уровень доказательности IIa) [11]. В 2004 г. в клинических рекомендациях США по диагностике и лечению остеопороза было предложено предусмотреть проведение профилактических мероприятий у больных, принимающих высокие дозы ИГКС [24]. В 2006 г. в новой редакции Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы было определено, что больные, получающие высокие дозы ИГКС, относятся к группе риска развития остеопороза и возникновения переломов [17].

В настоящее время увеличивается количество доказательств, что хронический воспалительный про-

цесс при тяжелом течении заболеваний органов дыхания приводит к развитию внелегочных осложнений, в т.ч. и остеопорозу. В связи с этим возникает во-

прос: обусловлено ли снижение костной массы и возникновение переломов приемом высоких доз ИГКС, или это является следствием тяжелого течения заболевания, при лечении которого они назначаются. В 2006 г. F. de Vries с соавт. [25] повторил исследование, ранее проведенное R.B.Hubbard с соавт. [21], выявившее дозо-зависимое увеличение риска переломов шейки бедра у больных ХОБЛ на терапии ИГКС. В новом исследовании была сде-

лана поправка на показатели тяжести заболевания (частоту обострений, использование оксигенотерапии, бактериальные инфекции респираторного тракта, кровохарканье, ИМТ <20 кг/м² и т.д.), а также использование коротких курсов СГКС в течение 6 мес. и наличие сопутствующих заболеваний (диабета, ревматоидного артрита, гипертиреоза, застойной сердечной недостаточности). Оказалось, что риск возникновения переломов бедра у пациентов, использующих ИГКС, в т.ч. в больших дозах, был статистически сравним с риском у больных, не принимающих эти препараты.

В ретроспективном когортном исследовании T.P. van Staa с соавт. [26] сравнил относительный риск возникновения переломов у больных, принимающих ИГКС, в контрольной группе и у пациентов, получающих только бронходилататоры. Относительный риск возникновения переломов позвоночника, шейки бедра и переломов другой локализации в основной группе по сравнению с контролем составил 1,51, 1,22 и 1,51, соответственно. Однако отсутствовала разница между группами, принимающими ИГКС или только бронхорасширяющие препараты. По заключению авторов исследования, больные, принимающие ИГКС, имеют больший

риск развития переломов, но он может быть связан и с влиянием основного заболевания — бронхиальной астмы. Эти предположения были подтверждены в исследовании такого же дизайна, проведенном у детей 4—17 лет. Оказалось, что негативное влияние ИГКС, нарастающее с используемой дозой, исчезало при учете в статистическом анализе параметров тяжести заболевания [27].

■ В группу риска развития остеопороза и возникновения переломов относят пациентов с неконтролируемым течением заболевания, принимающих высокие дозы ИГКС и получающих частые короткие курсы СГКС в связи с его обострением.

■ Рентгенография не является ранним методом диагностики, поскольку определяет уменьшение костной массы, когда степень снижения минерализации достигает 20—40%.

Итак, в группу риска развития остеопороза и возникновения переломов следует отнести пациентов с неконтролируемым течением заболевания, принимающих высокие дозы ИГКС и получающих частые короткие курсы СГКС в связи с его обострением.

Какие факторы риска необходимо учитывать при выборе тактики ведения больных?

При направлении больного на обследование и назначении лечения необходимо принимать во внимание не только терапию ГКС, но и другие факторы риска развития остеопороза, такие как низкая МПК; возраст старше 65 лет; предшествующие переломы; склонность к падениям; наличие в семейном анамнезе остеопороза и/или переломов при низком уровне МПК, травм у родственников в возрасте 50 лет и старше; низкий индекс массы тела ($<20 \text{ кг/м}^2$); гипогонадизм у мужчин и женщин; низкий уровень физической активности и длительная иммобилизация; курение; недостаточное потребление кальция и витамина Д.

К наиболее важным из них относят: возраст 65 лет и старше, остеопоротические переломы в анамнезе, склонность к частым падениям. При наличии хотя бы одного из этих факторов при решении вопроса о назначении лечения не требуется проведение денситометрии.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Всем больным, длительно принимающим СГКС, необходимо проведение лечебно-профилактических мероприятий. Первый и основной шаг для предупреждения развития ГИО — стремление снизить дозу СГКС путем оптимизации схем лечения основного заболевания.

Драматическая потеря костной массы и возрастание риска возникновения переломов наблюдается в первый год с момента начала терапии СГКС. МПК поясничного отдела позвоночника может снизиться

на 30% за 6 мес. лечения [28]; МПК проксимального отдела бедра — на 14% за 12 мес. [29]. В связи с этим превентивные меры (первичная профилактика, предотвращающая снижение МПК) должны быть начаты одновременно с назначением СГКС для длительного лечения. Проведение вторичной профилактики или лечения предупреждает дальнейшую потерю костной массы и развитие переломов у больных с низкой МПК и/или наличием переломов в анамнезе.

Эффективность профилактики и лечения оценивается по наличию способности антиостеопоротических препаратов достоверно предотвращать возникновение новых переломов. При постменопаузальном остеопорозе такое действие доказано в больших рандомизированных клинических исследованиях по применению бисфосфонатов, кальцитонина, заместительной гормональной терапии, селективных модуляторов эстрогенных рецепторов, паратиреоидного гормона, стронция ранелата, препаратов кальция и витамина Д. При ГИО таких исследований проведено меньше, что снижает уровень доказательности. Определенные трудности в интерпретации результатов исследований связаны с гетерогенностью популяции больных, обусловленной многообразием заболеваний, при которых применяются СГКС, влиянием основного заболевания на механизм развития остеопороза, разницей используемых доз и режимов терапии СГКС. Получены неоспоримые данные о том, что бисфосфонаты (этидронат, алендронат, ризендронат), кальцитонин лососа, альфакальцидол и паратиреоидный гормон эффективны в профилактике и лечении больных, принимающих СГКС. Эти выводы базируются на способности препаратов увеличивать МПК, однако данных о снижении частоты возникновения переломов в настоящее время недостаточно. Исследования некоторых групп антиостеопоротических препаратов (селективных модуляторов, эстрогеновых рецепторов, стронция ранелата) при ГИО не проводились.

Таблица 1. Содержание кальция в различных продуктах питания (мг кальция на 100 г продукта)

Продукт питания	Кальций, мг
Молоко, кефир	120
Мороженое	100
Простой йогурт	200
Фруктовый йогурт	136
Творог	95
Твердый сыр (Чеддер, Эдам и т.п.)	750
Швейцарский сыр	850
Мягкий сыр (типа Бри)	260

Таблица 2. Содержание элементарного кальция в его солях

Соль кальция (1 грамм)	Элементарный кальций (мг)
Карбонат кальция	400
Трифосфат кальция	399
Хлорид кальция	270
Цитрат кальция	211
Глицерофосфат кальция	191
Лактат кальция	130
Глюконат кальция	89

Больных необходимо обучить навыкам самоконтроля, убедить в необходимости отказа от вредных привычек. Они должны регулярно заниматься физическими упражнениями, индивидуально подобранными с учетом их возраста, состояния и сопутствующих заболеваний. Им также необходимо соблюдать сбалансированную диету с достаточным содержанием белка, кальция и витамина Д.

Кальций и витамин Д. Суточная доза кальция, поступающая с продуктами питания и лекарственными препаратами, у больных, принимающих СГКС, должна составлять 1500 мг. Молоко и молочные продукты являются основными источниками кальция, поступающего с пищей (табл. 1). Это обусловлено не только высоким содержанием кальция в них, но и его высокой биодоступностью.

Суточное потребление кальция из продуктов питания рассчитывают по формуле: кальций, поступивший из молочных продуктов +350 (усредненное количество кальция, поступающее из других продуктов питания). При недостаточном употреблении кальция с продуктами, его недостаток восполняют препаратами кальция. Следует заметить, что они не равнозначны по содержанию элементарного кальция (табл. 2). Предпочтительнее назначать карбонат кальция, но можно также использовать цитрат и лактат кальция.

При ГИО, в отличие от постменопаузального остеопороза, прием препаратов кальция в качестве монотерапии не оказывает положительного влияния на МПК [30].

В большинстве исследований такая терапия выступает в качестве контроля и не приводит к положительным результатам. Необходима комбинация препаратов кальция и витамина Д. Рекомендуемая суточная доза витамина Д составляет 800 МЕ. По заключению систематического обзора Кокрановской электронной библиотеки (5 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 274 пациента), комбинация кальция и витамина Д должна назначаться всем больным, начавшим прием СГКС [30]. Препараты кальция и витамина Д входят в состав комплексной терапии с препаратами для лечения ГИО (бисфосфонатами, кальцитонином лососа, паратиреоидным гормоном).

Бисфосфонаты. В настоящее время бисфосфонаты считаются наиболее перспективными препаратами для профилактики и лечения остеопороза. Бисфосфонаты — пирофосфатные аналоги, которые связываются с гидроксиапатитом в местах костного ремоделирования и ингибируют костную резорбцию. В экспериментах *in vitro* препараты также стимулируют продукцию остеобластов и предотвращают апоптоз остеобластов и остеоцитов, увеличивают уровень остеопротегерина [31].

Производные этой группы весьма многочисленны, однако для лечения ГИО в настоящее время в

мировой практике рекомендовано применение только этидроната, алендроната и ризендроната. Доказано, что они эффективно снижают риск возникновения переломов позвонков и поэтому являются препаратами первой линии профилактики и лечения ГИО. В России ризендронат и этидронат не зарегистрированы. Отечественный препарат ксидифон (калий-натриевая соль 1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты), применяемый в России для лечения остеопороза, отличается от этидроната. Поэтому данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях по этидронату, нельзя автоматически переносить на ксидифон. Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности ксидифона у больных ГИО не проводились [1].

Алендронат в дозе 5–10 мг/сут., по данным многих исследований, увеличивает МПК позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих СГКС. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях, посвященных первичной и вторичной профилактике ГИО, представлены данные о снижении частоты переломов позвонков. В 2-летнем рандомизированном клиническом исследовании с плацебоконтролем у 477 больных, начавших прием или длительно (более 4 мес.) получающих лечение СГКС, назначение алендроната (5 и 10 мг) привело к достоверному по сравнению с плацебо уменьшению числа новых переломов позвонков [32]. В рандомизированных многоцентровых исследованиях было показано, что при первичной и вторичной профилактике ГИО применение алендроната более эффективно, чем кальцитриол, эргокальциферол, альфакальцидол, повышает МПК и предупреждает развитие новых переломов позвонков [33, 42].

Несколько лет назад появилась новая форма алендроната, назначаемая в дозе 70 мг 1 раз в неделю, продемонстрировавшая при постменопаузальном остеопорозе не меньшую эффективность и безопасность, чем доза в 10 мг 1 раз в день. Данные препараты имеют очень низкую биодоступность, поэтому их надо принимать утром, натощак, запивая водой. Поскольку пероральные бисфосфонаты вызывают раздражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, пациенты не должны ложиться в течение 30 мин. после приема препарата. Преимущество приема данной формы алендроната над ежедневным приемом очевидно. Он эффективен при назначении женщинам как до, так и после наступления менопаузы, а также мужчинам. Женщинам детородного возраста необходим прием контрацептивных препаратов,

■ При ГИО, в отличие от постменопаузального остеопороза, прием препаратов кальция в качестве монотерапии не оказывает положительного влияния на МПК.

поскольку алендронат, как и другие бисфосфонаты, имеет длительный период полужизни, и в экспериментах на животных было выявлено, что он проникает через плаценту и неблагоприятно влияет на развитие скелета плода [34].

Безусловно, перспективным является применение и других бисфосфонатов. Например, для лечения постменопаузального остеопороза, но не ГИО, зарегистрирован ибандронат 150 мг перорально 1 раз в месяц. Интерес представляет использование бисфосфонатов для парентерального введения. Они применяются реже пероральных форм: памидронат назначается 90 мг однократно и затем по 30 мг каждые 3 мес.; золендронат — 1 раз в год, что, безусловно, улучшает приверженность пациентов к проводимой терапии. Кроме того, они могут быть назначены тяжелым лежачим больным, поскольку после их введения не требуется нахождения больного в вертикальном положении.

Кальцитонин лосося. Основное действие препарата направлено на подавление резорбции костной ткани. Действие кальцитонина сопровождается нарушением внутренней структуры остеокласта, что оказывает тормозящее влияние на их цитоплазматические функции (эндоцитоз, ферментативный экзоцитоз) и другие процессы, необходимые для реализации резорбирующих свойств. В исследованиях *in vitro* кальцитонин лосося подавлял апоптоз остеобластов и остеоцитов, вызванный ГКС [31].

Используются парентеральная и интраназальная формы кальцитонина лосося. По данным мета-анализа Кокрановской электронной библиотеки, объединившего 9 рандомизированных клинических исследований, препарат предупреждает потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника, но не в шейке бедра. Не выявлено достоверного снижения переломов позвонков и периферического скелета [29].

Преимуществом препарата является выраженный обезболивающий эффект, связанный с повышением уровня эндорфинов в плазме, ингибированием синтеза простагландинов (E2), взаимодействием с серотонинергической и холинергической системами, а также прямым действием препарата на специфические рецепторы центральной нервной системы. По данным мета-анализа 5 рандомизированных клинических исследований, проведенного J.A.Кнорр с соавт. [35], было выявлено, что кальцито-

нин лосося значительно снижает выраженность боли при оценке по визуальной аналоговой шкале. Боль в покое, нахождении в положении сидя, стоя, при ходьбе уменьшалась в течение 1 нед.

Альфакальцитриол. По данным мета-анализа [36] активные метаболиты витамина Д (альфакальцитриол или кальцитриол) более эффективно предупреждают развития ГИО, чем нативные формы витамина Д.

При терапии активными метаболитами Д-гормон доставляется в организм в обход собственной регуляции, поэтому органов-мишеней достигают более высокие его концентрации, чем при назначении обычных форм витамина Д. Из-за сильной обратной регуляции вита-

мин Д не активируется в почках у пациентов, не имеющих его дефицита, тогда как активные метаболиты обходят эту регуляцию и увеличивают доступное количество активного Д-гормона в различных тканях-мишенях. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* получены доказательства того, что аналоги Д-гормона могут подавлять избыточную секрецию паратиреоидного гормона, приводят к увеличению количества и активности остеобластов, уменьшают активность остеокластов и могут нормализовать высокий костный обмен. Кроме того, показано, что активные метаболиты витамина Д улучшают нервно-мышечную проводимость и сократимость двигательных мышц, а также координацию движений, что в конечном итоге снижает тенденцию к падениям, а значит, и риск переломов.

Опубликовано большое количество исследований, подтверждающих эффект действия активных метаболитов витамина Д на МПК позвоночника и шейки бедра. В 3-летнем рандомизированном клиническом исследовании, проведенном J.Ringe с соавт. [37], представлены доказательства того, что терапия альфакальцитриолом в дозе 1 мкг/сут. в сочетании с 500 мг кальция по сравнению с группой контроля (1000 МЕ витамина Д и 500 мг кальция) способствует предупреждению возникновения новых переломов позвонков и внепозвоночных переломов. Данные о снижении частоты переломов при проведении терапии кальцитриолом отсутствуют.

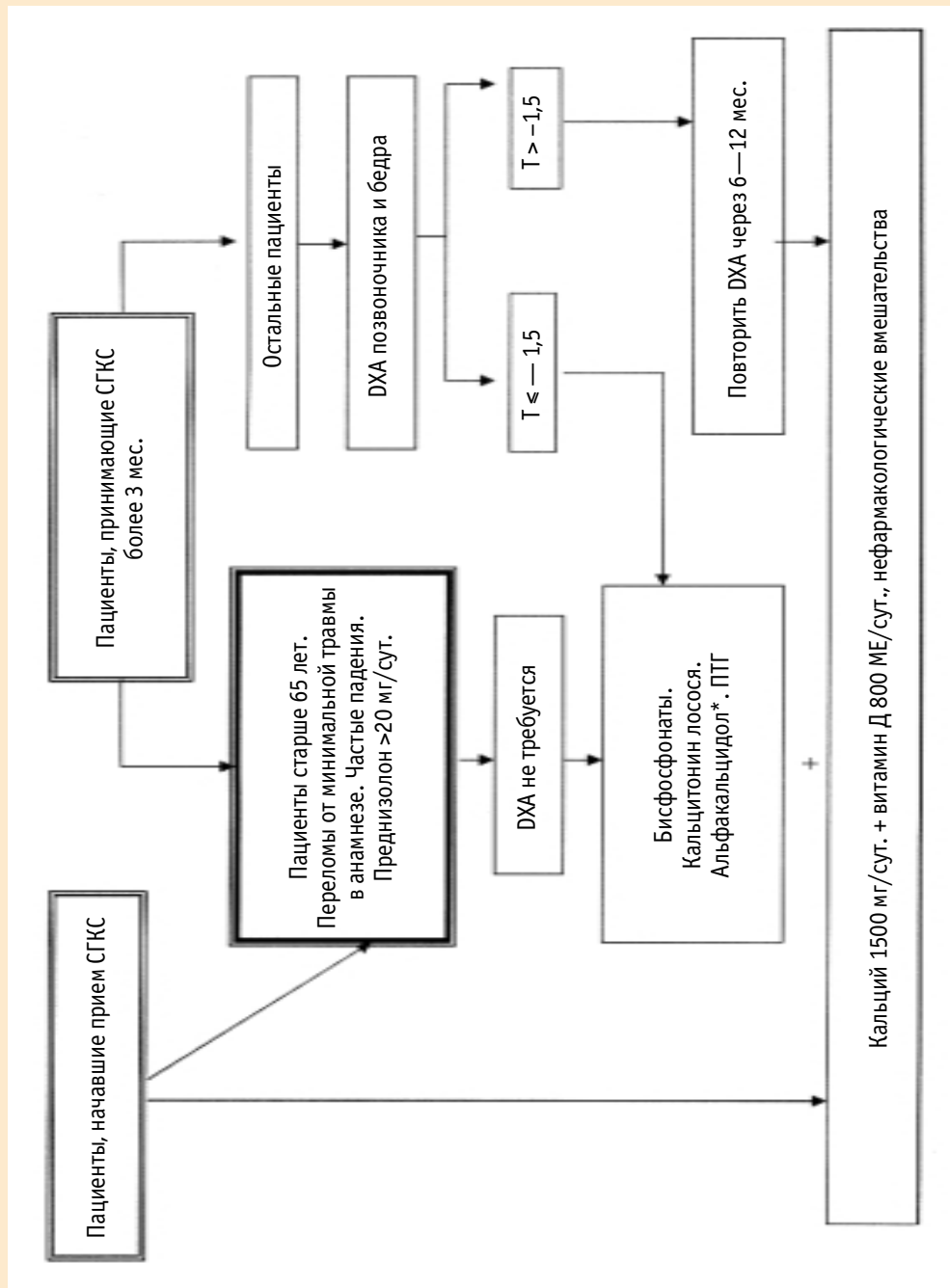
Во время лечения активными метаболитами витамина Д необходимо проводить мониторинг кальция в сыворотке крови и функции почек в связи с риском развития гиперкальциемии и ухудшения функции почек.

Заместительная гормональная терапия. Исследований по сравнительной оценке эффективности заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при

■ В настоящее время бисфосфонаты считаются наиболее перспективными препаратами для профилактики и лечения остеопороза.

■ Комбинация кальция и витамина Д должна назначаться всем больным, начавшим прием СГКС.

Рисунок 1. Алгоритм профилактики и лечения



Примечание: *Альфакальцидол назначают с препаратами кальция без нативного витамина Д

ГИО проведено недостаточно. ЗГТ может быть рекомендована мужчинам при гипогонадизме (снижении уровня тестостерона в сыворотке крови) и женщинам в постменопаузе или с аменореей в период пременопаузы.

Эффекты тестостерона были исследованы I.R.Reid с соавт. [38] у 15 мужчин, длительно получающих высокие дозы СГКС. Назначение тестостерона (250 мг/мес. в одноразовой инъекции-депо) в течение года привело к значительному увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника, но не в шейке бедра, а также к снижению уровня маркеров

резорбции, уменьшению массы жировой и увеличению мышечной ткани.

Положительные результаты были получены при назначении ЗГТ женщинам, получающим в течение года лечение СГКС в дозе 5—15 мг/сут. [39]. По данным ретроспективного исследования, за год применения ЗГТ (0,625 мг конъюгированных эстрогенов в течение 25 дней и 5 мг/сут. прогестерона с 15 по 25 день) удалось добиться значительного увеличения МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с контрольной группой.

К сожалению, ЗГТ имеет серьезные побочные эффекты. Основной проблемой является увеличение риска злокачественных новообразований эндометрия и молочной железы, тромбоэмболических осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний. Вопрос о назначении и длительности ЗГТ должен решаться индивидуально для каждой пациентки в зависимости от противопоказаний и возможного риска осложнений.

Фториды. Эффект фторидов был исследован во многих рандомизированных клинических исследованиях у пациентов, принимающих СГКС по разным медицинским показаниям. В большинстве этих исследований фторид натрия назначался в виде монотерапии, а также в сочетании с кальцием и с витамином Д. Во всех исследованиях, где проводилась денситометрия, был зарегистрирован большой прирост (до 11%) МПК позвоночника после проведения терапии в течение 1–2 лет. В исследованиях, в которых МПК измерялась в шейке бедра и в предплечье, не было доказано значительного эффекта от их применения. Существенное увеличение МПК позвоночника у женщин в постменопаузе с ГИО не ассоциировалось с уменьшением переломов позвонков, а в некоторых исследованиях было отмечено повышение риска возникновения периферических переломов.

Паратиреоидный гормон. Препараты, применяемые для лечения ГИО, оказывают преимущественное воздействие на процессы резорбции. Однако при ГИО основным звеном патогенеза является нарушение костного формирования. Паратиреоидный гормон может занять эту свободную нишу терапии ГИО, поскольку способен индуцировать ИФР-I, ингибировать апоптоз остеобластов и повышать функцию и число этих клеток. В результате увеличивается масса трабекулярной ткани, улучшается костная микроструктура.

Использование паратиреоидного гормона при ГИО изучалось в нескольких исследованиях. Назначение препарата в сочетании с ЗГТ у пациенток в постменопаузе привело к значительному увеличению МПК позвоночника [40].

Паратиреоидный гормон пока не одобрен для широкого использования при ГИО. Областью его применения может стать вторичная профилактика и лечение тяжелого ГИО. Предполагается, что пара-

тиреоидный гормон можно использовать при наличии в анамнезе остеопоротических переломов, выраженном снижении МПК (Т-критерий менее –3,0), неэффективности проведения терапии бисфосфонатами [41].

АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Лечение обязательно назначают больным старше 65 лет, имеющим в анамнезе склонность к частым падениям, остеопоротические переломы (рис. 1). Его проводят вне зависимости от длительности терапии СГКС (т.е., если лечение остеопороза не было назначено ранее, его начинают одновременно с терапией СГКС). Этим категориям пациентов не обязательно проводить денситометрию для решения вопроса о назначении антиостеопоротических препаратов. Исследование МПК проводят в динамике с целью оценки эффекта проводимой терапии. Вероятно, в группу высокого риска следует также включить больных, принимающих высокие дозы СГКС (>20 мг/сут.).

У остальных пациентов решение о назначении лечения принимается на основании данных рентгеновской абсорбциометрии позвоночника и шейки бедра. Ее обязательно проводят, если длительность лечения СГКС составляет более 3 мес. При снижении МПК на 1,5 SD и более по Т-критерию показано назначение антиостеопоротических препаратов. Препаратом первого выбора являются бисфосфонаты в сочетании с препаратами кальция и витамина Д. К препаратам второго выбора относят кальцитонин лосося (в комбинации с кальцием и витамином Д) и альфакальцидол (в комбинации с кальцием). У больных с тяжелым остеопорозом и неэффективностью бисфосфонатов возможно (но пока не рекомендовано для широкого клинического применения) назначение паратиреоидного гормона.

Больным, имеющим показатели МПК > –1,5 SD, показано проведение основных мер профилактики, включающих адекватное потребление кальция и витамина Д с продуктами питания и лекарственными препаратами. При продолжении терапии СГКС через 6–12 мес. проводят повторное обследование.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение /Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. — С. 176.
2. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. //J. Bone Miner. Res. — 2000; 15: 993–1000.
3. Walsh L.J., Wong C., Pringle M., Tattersfield A.E. Use of oral glucocorticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. //BMJ. — 1996; 313: 344–346.
4. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L., et al. Use of oral glucocorticosteroids in the United Kingdom. //QJM. — 2000; 93: 105–111.
5. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. //Osteoporos Int. — 2002; 13: 777–787.

Полный список литературы
вы можете запросить в редакции.