

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз

И.А. Баранова

Остеопороз – это заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: **минеральной плотности кости** (МПК) и качества кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация) [1].

В начальных стадиях остеопороз протекает **бессимптомно**. Клинические симптомы, заставляющие пациента обратиться за медицинской помощью, появляются в тяжелой стадии заболевания и обусловлены переломами различной локализации. Переломы костей при остеопорозе возникают при минимальной травме (например, падении при ходьбе), при резком напряжении собственных мышц (при кашле, чихании, другом резком движении) или спонтанно. Нередко у пациента на рентгенограмме выявляют компрессионный перелом позвонков, который протекает бессимптомно.

Переломы костей вызывают боль, деформации и функциональную недостаточность. Наиболее типичны при остеопорозе переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости. Переломы позвонков приводят к острым и хроническим болям в спине, уменьшению роста, увеличению грудного кифоза, снижению функциональных легочных показателей. Уменьшая подвижность грудной клетки и нарушая эвакуацию мокроты при кашле, переломы позвонков и ребер могут осложнять течение респираторных заболеваний, усугубляя дыхательную недостаточность.

Наиболее тяжелые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости. По данным исследований, проведенных в различных городах России, смертность в течение первого года после перелома составляет 30–35%, а из числа выживших пациентов в постоянном уходе нуждаются 78% спустя год после перелома и 65% – через 2 года [1].

Остеопороз классифицируют на **первичный** (постменопаузальный, сенильный, ювенильный, идиопатический) и **вторичный** (вызванный различными заболеваниями). Среди форм вторичного остеопороза первое место занимает **глюкокортикоид-индуцированный остеопороз** (ГИО), развивающийся у лиц любого возраста вследствие терапии **системными глюкокортикостероидами** (СГКС).

Медико-социальная значимость ГИО

СГКС входят в число средств первой линии современной терапии различных заболеваний: патологии органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунных процессов, они активно используются в трансплантологии, онкологии и т.д. В развитых странах когда-либо принимали СГКС 0,5–1% лиц взрослой популяции. В Великобритании в 2000 г. из общего числа больных, принимающих СГКС, 40% получали такую терапию в связи с патологией органов дыхания, в том числе 30,5% – с бронхообструктивными заболеваниями [2]. Большинство больных получает лечение СГКС короткими курсами, однако у 22% пациентов терапия продолжается более 6 мес, а у 4% – более 5 лет [3]. С увеличением возраста доля больных, длительно принимающих СГКС, увеличивается: от 0,2% популяции в возрасте 20–29 лет до 2,5% в возрасте 70–79 лет [4].

ГИО развивается у лиц любого возраста и пола. 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 долговременное лечение СГКС. При приеме СГКС в суточной дозе ≥ 5 мг (в пересчете на преднизолон) риск переломов увеличивается в 1,9 раза по сравнению с общей популяцией, переломов бедра – в 2 раза, позвонков – почти в 2,9 раза [5]. Среди женщин в постменопаузе, получающих СГКС более 6 мес, при морфометрическом рентгенологическом исследовании переломы позвонков выявляют у 37% [6].

Группы риска и обследование при ГИО

Несмотря на возможность ранней диагностики и наличие современных лекарственных средств, уровень профилактики и лечения ГИО остается низким во всем мире: адекватное обследование проводится менее чем 50% больных, длительно принимающих СГКС, а получают антиостеопоротические препараты не более 15% [7]. Особенно мало внимания врачи обращают на проблему ГИО у пациентов моложе 50 лет.

Неадекватный уровень медицинской помощи при остеопорозе беспокоит специалистов. Во многих странах разработаны клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины. В 2005 г. Российская ассоциация по остеопорозу издала клинические рекомендации, в которых специальный раздел посвящен ГИО [1].

Ирина Александровна Баранова – докт. мед. наук, кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ.

В последних публикациях и клинических рекомендациях обсуждаются следующие практические вопросы, касающиеся риска развития ГИО и переломов.

При какой длительности приема и суточных дозах СГКС больные подвержены развитию переломов?

Риск развития переломов возрастает с увеличением как суточной дозы, так и длительности приема СГКС. В результате относительно недавно проведенных исследований значительно изменились критерии для направления больных на обследование и проведения лечебно-профилактических мероприятий. Минимальная длительность приема СГКС, требующая обследования в плане ГИО, сократилась с 6 до 3 мес. Изменились и представления о пороговой суточной дозе СГКС. Ранее считалось, что переломы могут возникать при приеме СГКС в дозе $\geq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон. Однако широкомасштабное ретроспективное когортное исследование [4], проведенное в Великобритании, показало, что риск переломов возрастает и при приеме меньших доз. По сравнению с лицами контрольной группы, подобранной по возрасту, полу и характеру работы, относительный риск переломов шейки бедра был достоверно повышен: 1,77 при приеме СГКС в дозах 2,5–7,5 мг/сут и 2,27 при дозах $\geq 7,5$ мг/сут. Переломы позвонков регистрировались при любой дозе СГКС: относительный риск при приеме $< 2,5$ мг/сут составил 1,55; 2,5–7,5 мг/сут – 2,59; $\geq 7,5$ мг/сут – 5,18. Исследование показало, что “безопасные” дозы СГКС отсутствуют. Таким образом, больные, принимающие СГКС в любой дозе дольше 3 мес, относятся к группе высокого риска развития остеопороза и связанных с ним переломов.

Какие методы обследования необходимы для диагностики ГИО?

Обязательными методами диагностики остеопороза служат измерение минеральной плотности кости (денситометрия) и рентгенография костей (прежде всего позвоночника) для выявления переломов.

Для оценки МПК в настоящее время используются **двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия** (ДРА), ультрасонометрия и количественная компьютерная томография (применение последнего метода сдерживается необходимостью специальных программ, лучевой нагрузкой и высокой стоимостью обследования). “Золотым стандартом” диагностики остеопороза является измерение МПК с помощью ДРА в областях с наибольшим риском переломов – поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. Этот метод позволяет определять даже минимальное снижение МПК (на 2–3%).

На практике недостаточное количество аппаратов ДРА стараются компенсировать за счет использования более дешевых ультразвуковых приборов – костных ультрасонометров, которые позволяют изучать лишь периферические участки скелета (фаланги пальцев, кости предплечья, переднюю поверхность большеберцовой кости и пяточ-

ную кость). Однако результаты костной ультрасонометрии не могут служить основанием для назначения лечения остеопороза или использоваться для контроля его эффективности. Этот метод может применяться лишь для скрининга лиц с вероятной костной патологией, которым показана обязательная верификация диагноза на ДРА-денситометре.

Рентгенография не является ранним методом диагностики остеопороза, поскольку определяет уменьшение костной массы, когда степень снижения минерализации достигает 20–40%. Однако этот метод исследования необходим для выявления или подтверждения переломов и их дифференциальной диагностики с другой патологией. Для рентгенологической диагностики остеопоротических переломов позвонков и их контроля в динамике 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 обнаружении остеопоротических переломов позвонков на рентгенограмме денситометрию проводить необязательно, поскольку такому пациенту лечение показано независимо от уровня МПК.

Для дифференциальной диагностики ГИО со вторичным остеопорозом другой этиологии (вызванным эндокринными заболеваниями, патологией почек, миеломной болезнью и др.) рекомендуется исследование плазменных уровней общего белка, креатинина, кальция (общего или ионизированного), паратиреоидного гормона, а также кальция в суточной моче.

При какой МПК возрастает риск переломов при терапии СГКС?

Костная масса (МПК) на 70% определяет прочность кости и является простым и наиболее точным предиктором риска перелома. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, снижение МПК на 1–2,5 стандартных отклонения (SD) от пиковой костной массы (так называемый 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 постменопаузального остеопороза, но в дальнейшем стали использоваться и в диагностике остеопороза другой этиологии. При постменопаузальном остеопорозе снижение МПК на 2,5 SD соответствует “порогу переломов” – это уровень МПК, ниже которого становятся возможными нетравматические переломы. В случае ГИО переломы возможны при более высокой МПК, чем при постменопаузальном остеопорозе. Среди женщин в постменопаузе, принимающих СГКС, переломы наблюдаются чаще, возникают в более молодом возрасте и при более высоких показателях МПК по Т-критерию ($-1,2$ SD), чем у непринимающих СГКС (Т-критерий от $-2,4$ до $-2,8$ SD) [9].

В метаанализе [5] было определено, что кумулятивная доза СГКС, равная 13,9 мг, приводит к более выраженному, чем при возрастной потере, снижению МПК поясничного отдела позвоночника и бедренной кости (4,7 и 6,1%). С использованием результатов популяционного исследования по постменопаузальному остеопорозу было вычислено, что такое снижение может увеличить риск переломов позвоночника в 1,48, а переломов бедра – в 1,41 раза. Эти расчетные показатели оказались значительно ниже тех, которые наблюдались на практике у пациентов, принимающих СГКС (относительный риск переломов 2,86 и 2,01) [5].

Таким образом, риск переломов на фоне терапии СГКС значительно выше, чем ожидаемый от изменений МПК. При ГИО пороговое значение МПК, указывающее на тяжесть заболевания, необходимость лечения и прогноз, точно не определено и в клинических рекомендациях варьирует от –1 до –1,5 SD по Т-критерию [10, 11].

Как влияют на риск развития ГИО 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 МПК 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 года ≥ 4 коротких курсов СГКС (медиана продолжительности 5 дней) приводит к увеличению общего риска переломов в 1,32 раза, а риска переломов шейки бедра – в 2 раза [13]. Аналогичные данные о последствиях частых (≥ 4 в год) коротких курсов СГКС получены и у взрослых [14].

Как влияют на риск развития ГИО ингаляционные глюкокортикостероиды?

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) практически полностью вытеснили СГКС из планового лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ИГКС принимает 5% населения европейских стран [15]. Соотношение между терапевтическими и нежелательными эффектами (НЭ) при длительном лечении ИГКС выше, чем при длительной терапии СГКС. Средние и высокие дозы ИГКС обладают противовоспалительным эффектом, сравнимым с 7,5–10 мг/сут преднизолона [16]. ИГКС в силу своего местного действия и быстрой пресистемной инактивации значительно безопаснее, чем СГКС.

За длительный период использования ИГКС менялось мнение о НЭ ИГКС, в том числе и в отношении костной ткани. Первоначальная точка зрения о том, что доставка препарата непосредственно в легкие может оградить от развития НЭ, в настоящее время уже не принимается столь однозначно. Все существующие в настоящее время ИГКС всасываются в легких, и таким образом неизбежно некоторая их часть попадает в системный кровоток. Риск

системных НЭ зависит от дозы и активности ИГКС, ингаляционного устройства, системной биодоступности, метаболизма при первом прохождении через печень, периода полувыведения и других особенностей, поэтому системные НЭ различаются у разных ИГКС [17].

Уровень доказательности данных о нежелательном влиянии ИГКС на костную ткань невысокий. Долговременные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) по оценке влияния ИГКС на частоту переломов не проводились. Негативное влияние длительного лечения ИГКС в высоких дозах на МПК показано только в РКИ Lung Health Study у больных ХОБЛ: через 3 года лечения триамцинолона ацетонидом определено снижение МПК в позвоночнике (–0,38% в основной группе и +9,8% в контрольной) и в проксимальном отделе бедра (–2 и –0,22%) [18]. В 2001 г. в Кокрановской базе данных был опубликован систематический обзор 7 РКИ, в которых оценивалось влияние на МПК беклометазона дипропионата (БДП) и будесонида в дозах до 2200 мкг/сут и флутиказона пропионата в дозе до 1100 мкг/сут [19]. Проведенный метаанализ показал, что прием ИГКС в течение 2–3 лет не вызывает изменений МПК и не влияет на частоту переломов. В заключении авторы указали на необходимость длительных проспективных исследований в этой области.

Результаты поперечных исследований, уступающих по уровню доказательности РКИ, довольно противоречивы: в некоторых исследованиях определялось дозозависимое снижение МПК при приеме ИГКС, в других оно отсутствовало. Это может быть связано с дизайном исследований, вариабельностью исходной МПК и длительности терапии, различием применяемых доз ИГКС, использованием в период наблюдения коротких курсов СГКС в связи с обострением. В 2003 г. в метаанализе 11 контролируемых исследований у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ было выявлено снижение МПК позвоночника и проксимального отдела бедра при приеме ИГКС [20]. Будесонид оказывал менее выраженные НЭ на МПК и маркеры костного обмена, чем БДП и триамцинолона ацетонид: суточные дозы, оказывающие НЭ, составили для этих препаратов 686, 703 и 1000 мкг соответственно.

В последние годы выполнено несколько популяционных исследований типа “случай–контроль”, в которых оценивался риск переломов у больных, принимающих ИГКС. При приеме ИГКС в средних терапевтических дозах не обнаружено увеличения риска переломов, но в ряде исследований было показано, что длительная терапия высокими дозами ИГКС у больных пожилого и старческого возраста увеличивает риск переломов, в том числе шейки бедра [21–23].

Полученные данные нашли отражение в клинических рекомендациях, основанных на принципах доказательной медицины. В 2002 г. впервые отмечена возможность снижения МПК при применении высоких доз ИГКС (уровень доказательности IIa) [11]. В 2004 г. в клинических рекомендациях по диагностике и лечению остеопороза (США)

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 определено, что больные, получающие высокие дозы ИГКС, относятся к группе риска остеопороза и переломов [17].

В настоящее время увеличивается количество доказательств того, что при тяжелом течении заболеваний органов дыхания хроническое воспаление приобретает системный характер и приводит к развитию внелегочных осложнений, в том числе и остеопороза. Что же вызывает снижение костной массы и развитие переломов: высокие дозы ИГКС или тяжелое течение заболевания, при котором они назначаются? В 2006 г. другими авторами было повторено ранее проведенное исследование [21], выявившее у больных ХОБЛ при терапии ИГКС дозозависимое увеличение риска переломов шейки бедра. При этом была проведена коррекция по показателям тяжести заболевания (частота обострений, использование кислородотерапии, бактериальные респираторные инфекции, кровохарканье, гипотрофия и т.д.), а также по использованию коротких курсов СГКС в течение 6 мес и наличию сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ревматоидный артрит, гипертиреоз, застойная сердечная недостаточность) [25]. Оказалось, что при такой коррекции риск переломов шейки бедра у пациентов, использующих ИГКС, в том числе в больших дозах, был сравним с риском у больных, не принимающих эти препараты.

В ретроспективном когортном исследовании [26] изучали риск переломов у больных бронхиальной астмой, принимающих ИГКС, и у пациентов, получающих только бронхолитики, по сравнению с контрольной группой. Относительный риск переломов позвоночника и шейки бедра при терапии ИГКС по сравнению с контролем составил 1,51 и 1,22. Однако различия по риску переломов между пациентами, принимающими ИГКС или только бронхорасширяющие препараты, отсутствовали. По заключению авторов исследования, больший риск переломов у больных, принимающих ИГКС, может быть связан с влиянием основного заболевания – бронхиальной астмы. Эти предположения были подтверждены в исследовании такого же дизайна у детей и подростков в возрасте 4–17 лет: негативное влияние ИГКС, нарастающее с увеличением дозы, исчезало при учете в статистическом анализе параметров тяжести заболевания [27].

Итак, в группу риска остеопороза и переломов следует относить пациентов с неконтролируемым течением бронхиальной астмы, принимающих высокие дозы ИГКС и получающих частые короткие курсы СГКС в связи с обострениями.

Профилактика и лечение ГИО

Всем больным, длительно принимающим СГКС, необходимо проведение лечебно-профилактических мероприятий. Первым и основным шагом для предупреждения развития ГИО должна стать минимизация дозы СГКС.

Драматическая потеря костной массы и возрастание риска переломов наблюдаются 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 первичная профилактика снижения МПК должна быть начата одновременно с назначением СГКС для длительного лечения, практически в тот же день. Вторичная профилактика (или лечение) 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 способности антиостеопоротических препаратов достоверно предотвращать развитие новых переломов. При постменопаузальном остеопорозе такое действие доказано в больших РКИ по применению бисфосфонатов, кальцитонина, заместительной гормональной терапии, селективных модуляторов эстрогенных рецепторов, паратиреоидного гормона, стронция ранелата, препаратов кальция и витамина D.

При ГИО таких исследований меньше, что снижает уровень доказательности их выводов. Определенные трудности в интерпретации результатов исследований связаны с гетерогенностью популяции больных, обусловленной многообразием заболеваний, при которых применяются СГКС, влиянием основного заболевания на механизмы развития остеопороза, различиями используемых доз и режимов терапии СГКС. Получены неоспоримые доказательства, что бисфосфонаты (этидронат, алендронат, ризендронат), кальцитонин лосося, альфакальцидол и паратиреоидный гормон эффективны в профилактике и лечении остеопороза у больных, принимающих СГКС. Эти выводы базируются на способности препаратов увеличивать МПК, однако данных о снижении частоты переломов в настоящее время недостаточно. Исследования некоторых групп антиостеопоротических препаратов (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, стронция ранелат) при ГИО не проводились.

Немалую роль играют нефармакологические вмешательства: обучение больных самоконтролю и правильному образу жизни, отказ от вредных привычек, регулярные физические упражнения. Программы физической активности должны разрабатываться индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и состояния пациента. Для здоровья костной ткани необходима сбалансированная диета с достаточным содержанием белка, кальция и витамина D.

Кальций и витамин D

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. Это обусловлено не только высоким содержанием в них кальция, но и

его высокой биодоступностью. **Содержание кальция в различных продуктах питания** (мг на 100 г продукта):

молоко (любое), 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

Суточное потребление кальция с пищей высчитывается по формуле: кальций из молочных продуктов + 350 мг (усредненное количество кальция, поступающее из других продуктов). При недостаточном употреблении кальция с пищей необходимо назначать препараты кальция. Следует заметить, что они не равнозначны по содержанию элементного кальция, которое составляет на 1 г соли:

карбонат кальция	400 мг
трифосфат кальция	399 мг
хлорид кальция	270 мг
цитрат кальция	211 мг
глицерофосфат кальция	191 мг
лактат кальция	130 мг
глюконат кальция	89 мг

Предпочтение отдается карбонату кальция, но могут назначаться также цитрат или лактат кальция.

В отличие от постменопаузального остеопороза при ГИО 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 D. Рекомендуемая суточная доза витамина D составляет 800 МЕ. По заключению систематического обзора Кокрановской библиотеки (5 РКИ, n = 274) комбинация кальция и витамина D должна назначаться всем больным, начавшим прием СГКС [30]. Препараты кальция и витамина D входят в состав комплексной терапии с препаратами для лечения ГИО (бисфосфонатами, кальцитонином лосося, 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* эти препараты также стимулируют продукцию остеобластов и предотвращают апоптоз остеобластов и остеоцитов, увеличивают уровень остеопротегерина [31].

Из большого числа бисфосфонатов для лечения ГИО в мировой практике рекомендовано применение только эти-

дроната, алендроната и ризендроната (последний в России не зарегистрирован). Только у этих препаратов доказана эффективность в отношении снижения риска переломов позвонков, поэтому они являются препаратами первой линии для профилактики и лечения ГИО. Ксидифон, применяемый в России для лечения остеопороза, отличается по своей структуре от этидроната, поэтому данные, полученные в РКИ по этидронату, нельзя переносить на ксидифон (РКИ по его эффективности и безопасности у больных ГИО не проводилось) [1].

Алендронат в дозе 5–10 мг/сут по данным многих исследований увеличивает МПК позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих СГКС. В нескольких РКИ, посвященных первичной и вторичной профилактике ГИО, представлены данные о снижении частоты переломов позвонков. В двухлетнем РКИ 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 рандомизированном многоцентровом открытом исследовании было показано, что алендронат более эффективен, чем кальцитриол и эргокальциферол, при первичной и вторичной профилактике ГИО в отношении МПК и предупреждения новых переломов позвонков [33].

Несколько лет назад появилась новая форма алендроната (70 мг 1 раз в неделю), продемонстрировавшая при постменопаузальном остеопорозе не меньшую эффективность и безопасность, чем доза 10 мг 1 раз в день. Пероральные бисфосфонаты имеют очень низкую биодоступность, поэтому их принимают утром натощак, запивая водой. Поскольку эти препараты вызывают раздражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, после их приема пациенты не должны ложиться в течение 30 мин. С учетом этих ограничений становятся очевидными преимущества формы алендроната для приема 1 раз в неделю.

Алендронат эффективен при назначении женщинам (как до, так и после наступления менопаузы) и мужчинам. Женщинам детородного возраста при лечении необходим прием контрацептивных препаратов (алендронат, как и другие бисфосфонаты, имеет длительный период полужизни и в экспериментах на животных проникает через плаценту и отрицательно воздействует на развитие скелета плода) [34].

Перспективно применение при ГИО и других бисфосфонатов, особенно парентеральных форм. Они применяются реже, чем пероральные: памидронат – 1 раз в 3 мес, золендронат – 1 раз в год. Кроме того, они могут быть назначены тяжелым лежачим больным, так как после их введения больному не требуется находиться в вертикальном положении.

Кальцитонин лосося

Основное действие кальцитонина направлено на подавление резорбции костной ткани. Действие препарата сопровождается нарушением внутренней структуры остеокласта, что тормозит его цитоплазматические функции (эндоцитоз, энзиматический экзоцитоз) и другие процессы,

необходимые для резорбции кости. В исследованиях *in vitro* кальцитонин лосося подавлял апоптоз остеобластов и остеоцитов, вызванный глюкокортикостероидами [31].

Используются парентеральная и интраназальная формы кальцитонина лосося. По данным метаанализа Кокрановской библиотеки, объединившего 9 РКИ, кальцитонин лосося предупреждает потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника, но не в шейке бедра; при этом не выявлено достоверного снижения риска переломов позвонков и периферического скелета [29].

Преимуществом кальцитонина лосося является выраженный обезболивающий эффект, связанный с повышением уровня эндорфинов в плазме, ингибированием синтеза простагландинов, а также с прямым действием на специфические рецепторы центральной нервной системы. По данным метаанализа 5 РКИ, кальцитонин лосося значительно снижает выраженность болей при оценке по визуальной аналоговой шкале [35]. Боль в покое и при ходьбе уменьшалась в течение 1 нед.

Альфакальцидол

По данным метаанализа [36] активные метаболиты витамина D (альфакальцидол или кальцитриол) более эффективны, чем нативные формы витамина D, для предупреждения развития ГИО. Из-за сильной обратной регуляции простой витамин D не активируется в почках у пациентов, не имеющих его дефицита, тогда как активные метаболиты обходят эту регуляцию и увеличивают доступное количество активного D-гормона в тканях-мишенях. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* получены доказательства того, что аналоги D-гормона подавляют избыточную секрецию паратиреоидного гормона, увеличивают количество и активность остеобластов, уменьшают активность остеокластов и могут нормализовать высокий костный обмен. Кроме того, активные метаболиты витамина D улучшают нервно-мышечную проводимость и сократимость скелетных мышц, а также координацию движений, что в конечном счете снижает риск падений и переломов.

Опубликовано большое количество исследований, подтверждающих воздействие активных метаболитов витамина D на МПК позвоночника и шейки бедра. В трехлетнем РКИ доказано, что терапия альфакальцидолом в дозе 1 мкг/сут в сочетании с 500 мг кальция по сравнению с контролем (1000 МЕ витамина D и 500 мг кальция) способствует предупреждению новых переломов позвонков и внепозвоночных переломов [37]. Данные о снижении частоты переломов при терапии кальцитриолом отсутствуют.

Во время лечения активными метаболитами витамина D следует мониторировать уровень кальция в сыворотке крови и функцию почек в связи с риском развития гиперкальциемии и ухудшения функции почек.

Заместительная гормональная терапия

Исследований по сравнительной оценке эффективности **заместительной гормональной терапии** (ЗГТ) при

ГИО 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 у 15 мужчин, длительно получающих высокие дозы СГКС [38]. Назначение тестостерона (депо-инъекция 250 мг 1 раз в месяц) в течение года привело к значительному увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника, но не в шейке бедра, а также к снижению уровней маркеров резорбции кости, уменьшению массы жировой ткани и увеличению мышечной массы.

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-го по 25-й день) удалось добиться значительного увеличения МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с контрольной группой.

К сожалению, ЗГТ имеет серьезные нежелательные эффекты. Основной проблемой служит 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 РКИ у пациентов, принимающих СГКС по различным показаниям. В большинстве этих исследований фторид натрия назначался в виде монотерапии или в сочетании с кальцием и с витамином D. Во всех исследованиях, где проводилась денситометрия, зарегистрирован большой прирост МПК (до 11%) позвоночника после 1–2 лет терапии. В исследованиях, в которых МПК измерялась в шейке бедра и в предплечье, не было доказано значительного эффекта. Существенное увеличение МПК позвоночника у женщин в постменопаузе с ГИО не ассоциировалось с уменьшением риска переломов позвонков, а в некоторых исследованиях отмечено даже повышение риска периферических переломов.

Паратиреоидный гормон

Препараты, применяемые для лечения ГИО, оказывают преимущественное воздействие на процессы резорбции, однако при ГИО основным звеном патогенеза является нарушение формирования кости. **Паратиреоидный гормон** (ПТГ) может занять эту свободную нишу терапии ГИО, поскольку он способен индуцировать продукцию инсулиноподобного фактора роста I, ингибировать апоптоз остеобластов, увеличивать число и активность этих клеток. В результате увеличивается масса трабекулярной ткани и улучшается костная микроструктура.

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

ПТГ пока не одобрен для широкого использования при ГИО. Областью его применения может стать вторичная профилактика и лечение тяжелого ГИО. Указывается на три потенциальных клинических показания для использования ПТГ: остеопоротические переломы в анамнезе, выраженное снижение МПК (Т-критерий $< -3,0$), неэффективность терапии бисфосфонатами [41].

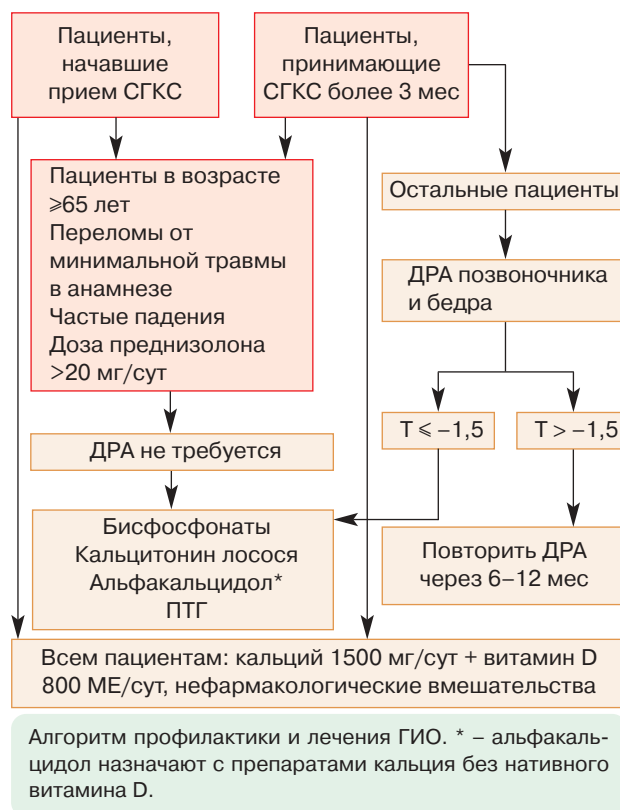
Алгоритм профилактики и лечения ГИО

При выборе тактики профилактики и лечения ГИО (рис. 1) у больных, принимающих СГКС, учитывают не только результаты исследования МПК, но и другие факторы риска остеопороза и обусловленных им переломов, к которым относятся:

- низкая МПК;
- возраст ≥ 65 лет;
- предшествующие переломы;
- склонность к падениям;
- семейный анамнез остеопороза и/или переломов при минимальной травме у родственников в возрасте ≥ 50 лет;
- 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 D.

К наиболее важным факторам риска относят возраст ≥ 65 лет, остеопоротические переломы в анамнезе и склонность к частым падениям. В группу высокого риска следует также включить пациентов, принимающих высокие дозы СГКС ($> 20 \text{ мг/сут}$). Если имеется хотя бы один из этих факторов, то для решения вопроса о назначении лечения не требуется проведения денситометрии. Лечение остеопороза назначают вне зависимости от длительности терапии СГКС: если лечение не было назначено ранее, его нужно начать одновременно с терапией СГКС.

У остальных пациентов решение о назначении лечения принимается на основании данных рентгеновской абсорбциометрии позвоночника и шейки бедра. ДРА обязательно проводится при длительности лечения СГКС более



3 мес. При снижении МПК на 1,5 SD и более по Т-критерию показано назначение антиостеопоротических препаратов. Препаратами первого выбора являются бисфосфонаты в сочетании с препаратами кальция и витамина D. К препаратам второго выбора относят кальцитонин лосося (в комбинации с кальцием и витамином D) и альфакальцитрол (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 с небольшим снижением МПК (до 1,5 SD) показаны профилактические меры, включающие адекватное потребление кальция и витамина D с продуктами питания и лекарственными препаратами. Обследование повторяется через 6–12 мес, если терапия СГКС продолжается. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Книги Издательского дома “АТМОСФЕРА”



Авдеев С.Н. Бронхиальная астма в таблицах и схемах

В сжатой форме излагаются основные сведения о бронхиальной астме и принципах ее диагностики, профилактики и лечения. 48 с.

Для врачей-пульмонологов и терапевтов.