

# Глюкокортикостероид-индуцированный остеопороз при заболеваниях органов дыхания

**И.А. Баранова**

Глюкокортикостероиды (ГКС) широко используются в пульмонологии. Из-за многостороннего действия на организм ГКС обладают большим спектром побочных эффектов, одним из которых является остеопороз. К развитию глюкокортикостероид-индуцированного остеопороза приводит постоянный прием системных ГКС (СГКС) более 3 мес.

Кость – это динамическая структура, которая постоянно формируется и разрушается в течение жизни взрослого человека. Если костная резорбция превышает костное формирование, создается негативный баланс, и костная масса снижается. ГКС подавляют костное формирование и усиливают костную резорбцию.

Подавление формирования кости ГКС осуществляется по нескольким механизмам. Во-первых, они влияют на дифференцировку и активность остеобластов. Во-вторых, регулируют транскрипцию многих генов, ответственных за синтез остеобластами компонентов костного матрикса (коллагена I типа и остеокальцина). В-третьих, ГКС воздействуют на синтез и активность многих локально действующих на остеобласты факторов: интерлейкинов 1 и 6, факторов роста, особенно инсулиноподобного фактора роста (IGF) и нескольких IGF-связывающих протеинов. С последним механизмом связывают нарушение роста и развития костной ткани у детей, принимающих ГКС. ГКС вызывают апоптоз остеобластов и остеоцитов и удлиняют

срок жизни остеокластов – клеток, разрушающих костную ткань.

Кроме прямого эффекта на костные клетки, ГКС снижают абсорбцию кальция в кишечнике и усиливают его экскрецию с мочой. Для поддержания уровня кальция в крови организм увеличивает продукцию паратиреоидного гормона, который усиливает резорбцию кости, высвобождая кальций в циркуляцию.

ГКС также подавляют секрецию половых гормонов, играющих одну из ключевых ролей в костном метаболизме. У мужчин происходит дозозависимое снижение уровня тестостерона в сыворотке крови, что, по-видимому, связано с подавлением секреции гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона, а также с непосредственным влиянием ГКС на продукцию тестостерона в яичках. У женщин после наступления менопаузы основным источником андрогенов и эстрогенов являются надпочечники, и их подавление в результате ГКС-терапии приводит к снижению продукции андростендиона, тестостерона и эстрогена. У женщин до менопаузы снижается секреция эстрогенов вследствие ингибирования фолликулостимулирующего гормона.

## Диагностика остеопороза и оценка риска

Остеопороз – системное метаболическое заболевание скелета, при котором снижение костной массы и микроструктурная перестройка костной ткани приводят к снижению прочности кости и повышенному риску переломов. Прочность кости определяется интеграцией двух главных характеристик: минеральной плотности костной

ткани (МПКТ) и качества кости. В свою очередь, качество кости зависит от строения (архитектоники), обмена, накопления повреждений и степени минерализации костной ткани [1].

Клинически важное проявление остеопороза – остеопоротические переломы (возникающие спонтанно или при незначительном физическом воздействии). Прочность кости на 70% определяется костной массой, которая является простым и точным предиктором риска переломов в популяционных исследованиях.

Для диагностики остеопороза и оценки его динамики используется денситометрический метод количественной оценки МПКТ. Среди многих методов ее исследования “золотым стандартом” считается двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Согласно рекомендациям ВОЗ, снижение МПКТ на 1–2,5 стандартных отклонения (SD) от пиковой костной массы (так называемый T-критерий) соответствует остеопении, более чем на 2,5 SD – остеопорозу, а наличие при этом хотя бы одного перелома свидетельствует о тяжелом остеопорозе [2]. Эти критерии первоначально были разработаны для постменопаузального остеопороза, но в дальнейшем стали использоваться в диагностике остеопороза и другой этиологии как у женщин, так и у мужчин.

При постменопаузальном остеопорозе МПКТ –2,5 SD соответствует “порогу переломов” – это уровень МПКТ, ниже которого становятся возможны нетравматические переломы. Однако число переломов, происходящих на фоне приема СГКС, значительно превышает ожидаемую величину, рассчитанную по степени потери

**Ирина Александровна Баранова** – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии Педиатрического факультета РГМУ.

МПКТ при денситометрическом исследовании. Это свидетельствует о том, что СГКС не только влияют на костную плотность, но и приводят к необратимым качественным изменениям.

Пороговое значение МПКТ, указывающее на необходимость лечебных мероприятий, требует дальнейшей оценки. В клинических рекомендациях Королевского общества врачей Великобритании (2002) [3] рекомендован уровень  $-1,5$  SD по критерию T, в клинических рекомендациях Американской коллегии ревматологов он составляет  $-1,0$  SD [4].

При оценке риска переломов необходимо учитывать принимаемую дозу СГКС и возраст пациента. У больных 65 лет и старше риск переломов очень высок, поскольку у них воздействие на костную ткань СГКС сочетается с возрастными изменениями. Этим большим антиостеопоротические препараты могут быть назначены до проведения необходимого обследования.

Порог дозы СГКС, свыше которой начинают развиваться переломы, не установлен. Наиболее высокий риск имеют больные, принимающие 7,5 мг/сут и более в пересчете на преднизолон. Однако прием меньших доз и альтернирующий режим введения также могут приводить к развитию переломов. Риск переломов позвоночника при приеме небольших доз (2,5–7,5 мг) увеличивается по сравнению с контролем того же возраста и пола в 2,6 раза, а при приеме свыше 7,5 мг/сут – в 5,9 раза; для тех же доз относительный риск переломов шейки бедра составляет 1,8 и 2,3 [5]. Имеются сообщения о риске переломов при проведении частых коротких курсов СГКС в связи с обострениями заболевания [6, 7]. Таким образом, не существует “безопасных” доз СГКС, что указывает на важность оценки риска переломов у всех больных, постоянно принимающих СГКС.

Переломы позвоночника могут вызывать боли в спине и снижение двигательной активности. Эти боли, а также

прогрессирующий кифоз, возникающий вследствие переломов грудного отдела позвоночника, усугубляют имеющиеся вентиляционные нарушения. У больных с остеопорозом без бронхолегочной патологии было показано, что каждый перелом грудного позвонка снижает форсированную жизненную емкость легких на 9% [8]. При заболевании органов дыхания следует ожидать более выраженных изменений.

Переломы шейки бедра приводят к снижению двигательной активности, более 35% больных нуждается в постороннем уходе [9]. Эти переломы характеризуются высокой летальностью. Общая внутригоспитальная летальность от переломов шейки бедра у пациентов в возрасте более 65 лет составляет 4,9% [10]. Исследования в США [11] и Швейцарии [12] показали,

**Наиболее высок риск переломов при приеме СГКС в дозе  $\geq 7,5$  мг/сут преднизолона, однако риск повышен и при меньших дозах СГКС.**

что в течение первого года после перелома шейки бедра летальность достигала 17–21% у женщин и 34–35% у мужчин (по сравнению с 4–5 и 5–8% у сопоставимых по другим заболеваниям пациентов без перелома).

### Риск переломов и ингаляционные ГКС

Несмотря на длительное использование в пульмонологии ингаляционных ГКС (ИГКС), долговременные (более 3 лет) плацебоконтролируемые проспективные испытания их влияния на частоту переломов не проводились. Исследования, максимальная длительность которых составляет 3 года, не выявили негативного влияния ИГКС на МПКТ. Исключением является Lung Health Study у больных ХОБЛ, выявившее через 3 года лечения триамцинолона ацетонидом снижение МПКТ в позвоночнике ( $-0,38\%$  в основной группе и  $+9,8\%$  в контроле) и проксимальном отделе бедра ( $-2$  и  $-0,22\%$  соответственно) [13].

Большинство имеющихся данных о негативном действии ИГКС получено из одномоментных исследований, в

результаты которых вмешиваются предшествующий прием пероральных ГКС, вариабельность исходной костной массы и длительности терапии ИГКС. В трех больших исследованиях у больных бронхиальной астмой (БА) показано дозозависимое снижение МПКТ у больных, принимающих ИГКС [14–16].

В последние три года появились новые сведения о связи переломов с ИГКС. По данным исследования дизайна “случай–контроль” [17], у пожилых пациентов (средний возраст 81 год) вероятность переломов не увеличивается при длительном использовании малых и средних доз ИГКС, однако она возрастает на 12% (переломы руки) с каждым увеличением дозы ИГКС на 1000 мг/сут. Относительный риск переломов шейки бедра при использовании доз свыше 2000 мг/сут составляет 1,61.

В другом аналогичном исследовании [18] у больных БА и ХОБЛ (средний возраст 79 лет) применение ИГКС сопровождалось небольшим дозозависимым увеличением относительно риска переломов шейки бедра (в 1,26 раза). Среди этих пациентов 90% получали дозу менее 800 мг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП). Авторы не обладали информацией о респираторной функции, степени физической активности, предшествующей терапии СГКС и не исключали, что эти факторы могли повлиять на полученные результаты.

В популяционном ретроспективном когортном исследовании [19] сравнивали риск переломов у больных БА, принимающих ИГКС ( $n = 170818$ ), получающих только бронходилататоры ( $n = 108786$ ) и в контрольной группе ( $n = 170818$ ) (средний возраст 45–49 лет). Относительный риск переломов позвоночника, шейки бедра и переломов другой локализации в группе ИГКС по сравнению с контролем составил 1,51; 1,22 и 1,15 соответственно. Статистически значимое увеличение переломов шейки бедра (на 77%) и позвоночника (на 150%) наблюдалось только при дозах более 700 мг/сут БДП. Однако разница между группами,

принимающими ИГКС или только бронходилататоры, отсутствовала. По заключению авторов исследования, больные, принимающие ИГКС, имеют больший риск переломов, но он может быть связан с влиянием основного заболевания – БА. Эти предположения были подтверждены в исследовании такого же дизайна у детей 4–17 лет. Оказалось, что негативное влияние ИГКС, нарастающее параллельно с увеличением используемой дозы, исчезало, если при статистическом анализе учитывались параметры тяжести заболевания [20].

Таким образом, выраженность нежелательного действия ИГКС на костную ткань четко не определена. Применение ИГКС сопровождается значительно меньшим риском развития

остеопороза, чем частые короткие курсы СГКС. Хорошо подобранная терапия ИГКС позволяет сохранить высокий уровень физической активности, уменьшить число госпитализаций, ослабить влияние воспалительного процесса на костную ткань, т.е. проти-

**Применение ИГКС сопровождается значительно меньшим риском развития остеопороза, чем даже короткие курсы СГКС.**

водействует дополнительным факторам, способствующим развитию остеопороза.

Для предотвращения возможных системных нежелательных эффектов в настоящее время рекомендуют использовать малые и средние дозы ИГКС. Большинству больных для контроля БА достаточно дозы ИГКС, эквивалентной 500 мкг/сут БДП. Перевод

на большие дозы ИГКС почти не улучшает контроль БА, но увеличивает риск побочных эффектов [21]. Однако у больных тяжелой БА длительное лечение более высокими дозами ИГКС способно предупредить обострение, позволяет уменьшить дозу или отменить пероральные ГКС.

### Профилактика и лечение

Больные, принимающие ИГКС, не нуждаются в обязательной профилактике остеопороза [21]. Исследование МПКТ может быть рекомендовано пациентам, принимающим ИГКС в высоких дозах (>1000 мкг/сут БДП) и/или имеющим дополнительные факторы риска остеопороза (семейный анамнез переломов, наступление менопаузы, преклонный возраст и т.д.).

Все больные, принимающие СГКС, нуждаются в проведении профилактических и лечебных мероприятий, которые должны быть начаты одновременно с назначением длительной терапии СГКС. У только начавших прием СГКС пациентов эти меры направлены на предотвращение потери костной ткани (первичная профилактика), а у больных, длительно принимающих СГКС, они должны предупредить дальнейшее снижение МПКТ и появление новых переломов (вторичная профилактика и лечение). На рисунке приведена схема профилактики и лечения ГКС-индуцированного остеопороза из клинических рекомендаций Королевского общества врачей Великобритании.

#### Общие меры:

- оптимизация схемы лечения основного заболевания;
- снижение дозы СГКС до минимальной (вплоть до полной отмены) на фоне терапии ИГКС;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем;
- хорошее питание и поддержание нормальной массы тела;
- регулярные физические упражнения;
- достаточное потребление кальция и витамина D.

Ежедневные физические упражнения и прогулки оказывают выражен-

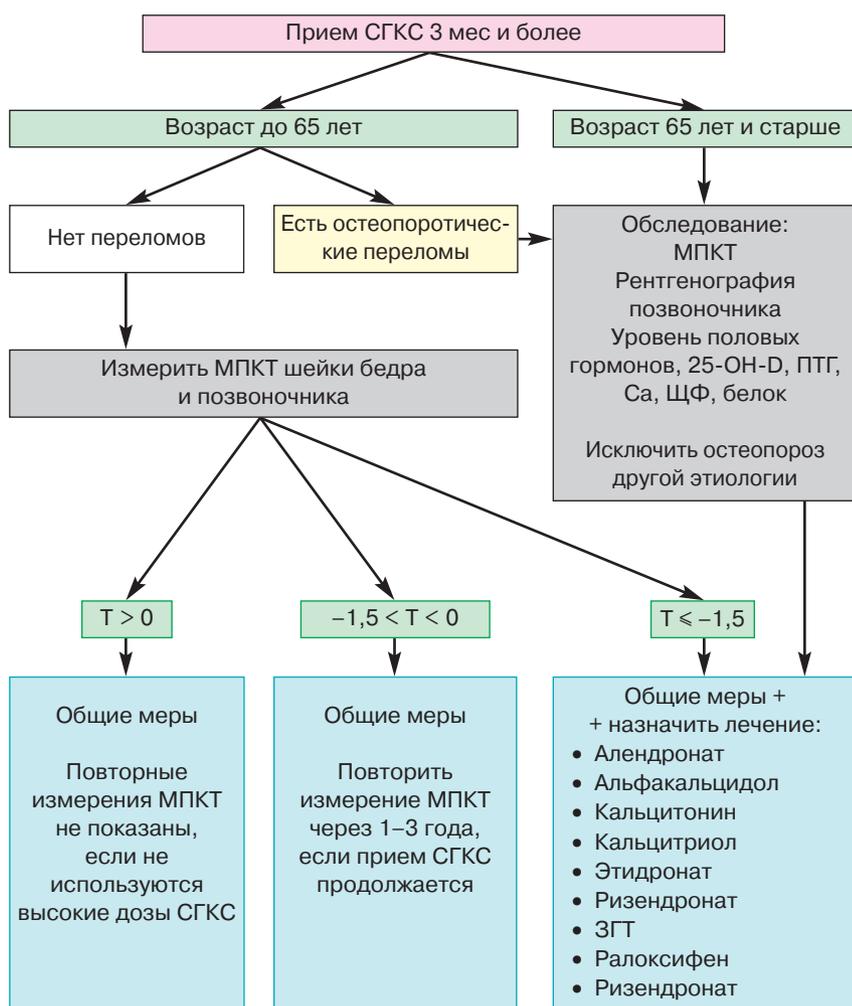


Схема профилактики и лечения остеопороза. Са – кальций, 25-ОН-D – 25-гидроксивитамин D, ПТГ – паратиреоидный гормон, ЩФ – щелочная фосфатаза.

ный положительный эффект на состояние костной ткани, улучшают мышечную силу и координацию движений, снижают риск падений и, следовательно, переломов. Физические упражнения должны быть подобраны индивидуально с учетом тяжести основного заболевания. Следует оценить риск падений и дать советы по их предупреждению.

Необходимо соблюдение диеты и назначение препаратов кальция для поддержания ежедневного потребления 1000–1500 мг элементарного кальция. В отличие от постменопаузального и сенильного остеопороза, у больных, принимающих СГКС, монотерапия кальцием не может замедлить потерю костной ткани. Эффективность профилактики доказана при применении кальция вместе с витамином D [22]. Комбинация этих препаратов должна назначаться всем больным, начавшим прием СГКС [22]. Это сочетание входит и в комбинированные схемы лечения остеопороза при выявленном снижении Т-критерия. Рекомендуемая Американской коллегией ревматологов доза витамина D составляет 800 МЕ/сут [4].

В настоящее время известно большое количество препаратов, применяющихся для лечения остеопороза различной этиологии: активные метаболиты витамина D (альфакальцидол или кальцитриол), заместительная гормональная терапия, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, соли фтора, паратиреоидный гормон, гормон роста, анаболические стероиды, иприфлавон, оссеин-гидроксипатитный комплекс. Однако с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, наибольший лечебный эффект показан у бисфосфонатов и кальцитонина лосося (Миакальчик). Следует сразу оговориться, что эти данные получены из исследований, демонстрирующих способность бисфосфонатов и кальцитонина лосося увеличивать МПКТ, а свидетельств снижения частоты переломов в настоящее время недостаточно. Эти препараты прерывают резорбтивный

эффект СГКС на костную ткань. Обычно они применяются в комбинации с препаратами кальция и витамина D.

### Бисфосфонаты

Бисфосфонаты – аналоги пирофосфата, которые связываются с гидроксипатитом в местах костного ремоделирования и ингибируют костную

**Профилактика и лечение остеопороза должны начинаться одновременно с назначением длительной терапии СГКС.**

резорбцию. Для лечения ГКС-индуцированного остеопороза применяются этидронат, алендронат, ризендронат (последний в Российской Федерации не зарегистрирован).

Этидронат является препаратом первого поколения. Его постоянный прием приводит к дефектам минерализации, таким как остеомаляция. Чтобы избежать этого, используют прерывистое введение препарата. Ксидифон (этидронат отечественного производства) применяется в виде 2% раствора 1 раз в день натощак в дозе 5–7 мг/кг веса курсами по 1–2 мес, затем 1–2 мес перерыв. В отличие от зарубежных аналогов, крупные рандомизированные клинические испытания ксидифона не проводились.

Алендронат обладает более высокой, чем этидронат, антирезорбтивной активностью. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов, женщины в период постменопаузы, получающие заместительную гормонотерапию, а также женщины в период пременопаузы и мужчины должны принимать 5 мг/сут алендроната; женщинам в период постменопаузы, не получающим заместительную гормонотерапию, назначают дозу 10 мг/сут [4]. Недавно появилась новая форма алендроната, которая при пероральном приеме 70 мг 1 раз в неделю обеспечивает терапевтическую эквивалентность ежедневной дозе, лучшую переносимость и удобство. Эта форма рекомендована для лечения постменопаузального остеопороза у женщин и остеопороза у мужчин, и возможно, что в ближайшее время по-

явятся результаты ее применения при ГКС-индуцированном остеопорозе.

Бисфосфонаты следует с осторожностью назначать пациентам с обострениями заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в связи с возможным раздражающим действием на слизистую оболочку и ухудшением течения основного заболевания. Для уменьшения риска развития этих эффектов рекомендуется принимать препарат натощак за 30 мин до первого приема пищи, запивая полным стаканом воды, а также не ложиться в течение 30 мин после приема.

### Кальцитонины

В качестве лечебных препаратов применяются кальцитонины человека, свиньи, угря, но наибольшую эффективность имеет кальцитонин лосося (Миакальчик). Этот препарат более 25 лет применяется для лечения остеопороза, в том числе и при БА, и доказал свою эффективность и безопасность. Он подавляет резорбцию костной ткани, имеются также доказательства его потенцирующего действия на процессы формирования кости.

Миакальчик выпускается в двух лекарственных формах: парентеральной и интраназальной. Интраназальный способ введения имеет значительные преимущества, поскольку по сравнению с инъекционной формой дает меньше побочных эффектов, удобен в применении и достаточно эффективен. По данным двойного слепого перекрестного исследования интраназальный спрей Миакальчик не оказывает влияния на показатели функции внешнего дыхания у больных БА [23]. По результатам исследования PROOF [24] при использовании интраназального кальцитонина статистически значимые различия с плацебо были отмечены только по двум нежелательным эффектам: риниту и головной боли. Этот препарат можно использовать у мужчин и женщин любого возраста, описано его применение и у детей.

Согласно международным рекомендациям, интраназальный спрей Миакальчик назначают в дозе 200 МЕ

1 раз в день непрерывно. Предусматривается и циклический режим введения: 2–3 мес ежедневного лечения, затем перерыв 2–3 мес. Инъекционная форма Миакальцика в ампулах для подкожного или внутримышечного введения назначается в дозе 100 МЕ (1 ампула) через день в течение 2–3 мес с последующим перерывом 2–3 мес.

По сравнению с другими антиостеопоротическими препаратами кальцитонин лосося обладает выраженным обезболивающим эффектом. При интраназальном способе введения снижение индекса боли (измеренного по визуальной аналоговой шкале и по уменьшению приема обезболивающих препаратов) отмечается через 7 дней лечения, одновременно восстанавливается двигательная активность пациентов [26]. В этом плане Миакальцик особо ценен при лечении остеопороза с выраженным болевым синдромом у больных БА, не переносящих нестероидные противовоспалительные препараты.

### Заключение

ГКС уже более 50 лет применяются в лечебной практике. Появление ингаляционных форм с высоким терапев-

тическим индексом позволило практически отказаться от длительного перорального приема ГКС, что привело к резкому уменьшению числа осложнений ГКС-терапии. Однако проблема нежелательных эффектов ГКС по-прежнему остается актуальной, особенно в плане развития остеопороза. Это наиболее тяжелое осложнение, приводящее к инвалидности и высокой летальности. Вместе с тем остеопороз легко диагностируется, и в настоящее время разработаны эффективные схемы его профилактики и лечения.

### Список литературы

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis // JAMA. 2000. V. 285. P. 785.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. (WHO technical report series 843.) Geneva, 1998.
3. 2002 Royal College Physicians of London // www.rcplondon.ac.uk
4. Eastell R. et al. // J. Intern. Med. 1998. V. 244. P. 271.
5. Van Staa T.P. et al. // J. Bone Miner. Res. 2000. V. 15. P. 993.
6. Vestergaard P. et al. // J. Intern. Med. 2003. V. 254. № 5. P. 486.
7. Dubois E.F. et al. // Chest. 2002. V. 121. № 5. P. 1456.
8. Leech J.A. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1990. V. 141. P. 68.
9. Schurch M.A. et al. // J. Bone Miner. Res. 1996. V. 11. P. 1935.
10. Myers A.H. et al. // Amer. J. Epidemiol. 1991. V. 134. P. 1128.
11. Block J.E., Stubbs H. // Calcif. Tissue Int. 1997. V. 61. P. 84.
12. Schurch M.A. et al. // J. Bone Miner. Res. 1996. V. 11. P. 1935.
13. The Lung Health Study Research Group // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 1902.
14. Israel E. et al. // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 941.
15. Wong C. et al. // Lancet. 2000. V. 355. P. 1399.
16. Tattersfield A. et al. // Thorax. 2001. V. 56. P. 272.
17. Suissa S. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 169. P. 83.
18. Hubbard R.B. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 1563.
19. Van Staa T.P. et al. // J. Bone Miner. Res. 2001. V. 16. P. 581.
20. Van Staa T.P. et al. // Osteoporos Int. 2004. V. 15. № 10. P. 785.
21. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
22. Homic J. et al. // Cochrane Library. 2002. V. 3. CD 000952.
23. Dal Negro R. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1991. V. 29. P. 144.
24. Chestnut C.H. et al. // Amer. J. Med. 2000. V. 109. P. 267.
25. Lyritis G.P. et al. // Acta Orthop. Scand. 1997. V. 68. Suppl. P. 112. ●

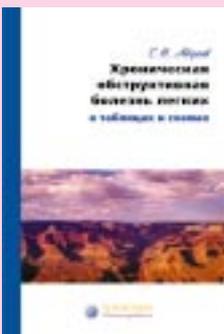
## Книги издательства “АТМОСФЕРА”



### Клиническая фармакология бронхиальной астмы (авторы Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский, Ю.А. Петровская). 160 с.

Монография посвящена фармакотерапии бронхиальной астмы. Рассмотрены и проанализированы с позиций доказательной медицины последние достижения в терапии бронхиальной астмы. В книге излагаются фармакологические механизмы и содержится полная справочная информация о лекарственных препаратах — ингаляционных глюкокортикостероидах,  $\beta_2$ -адреномиметиках, теофиллинах, кромонах, антилейкотриенах, антихолинэргических препаратах. Детально освещены вопросы комбинированной терапии и ингаляционных средств доставки препаратов.

Для пульмонологов, терапевтов, клиницистов, врачей общей практики, студентов и аспирантов.



### Хроническая обструктивная болезнь легких в таблицах и схемах (автор С.Н. Авдеев). 24 с.

В сжатой форме излагаются основные сведения о ХОБЛ и принципах ее диагностики, профилактики и лечения.

Для врачей-пульмонологов и терапевтов.