

# Лечение и профилактика ГКС-индуцированного остеопороза у больных бронхиальной астмой

**И.А. Баранова**

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются основой базисной терапии бронхиальной астмы (БА). В настоящее время для лечения в основном используются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). В новой редакции GINA [1] оценена возможность появления системных осложнений, в том числе ГКС-индуцированного остеопороза, на фоне терапии ИГКС. Особый акцент на эту проблему поставлен в разделе лечения детей. Согласно современным данным, нежелательные системные эффекты не развиваются при назначении ИГКС в дозах <500 мкг/сут (беклометазона дипропионата или эквивалента) у взрослых и <400 мкг/сут (будесонида или эквивалента) у детей; однако они возможны у некоторых восприимчивых к системным эффектам больных. ИГКС высокоэффективны для лечения БА, и выгода от их использования намного превышает риск (по всей вероятности, малозначимый) развития системных осложнений. Прием ИГКС не требует проведения профилактики остеопороза [1].

Совершенно иная ситуация складывается при назначении системных глюкокортикостероидов (СГКС). Постоянное их применение приводит к развитию серьезных побочных эффектов, наиболее тяжелым из которых является ГКС-индуцированный остеопороз. Несмотря на кажущуюся очевидную необходимость проведения профилактических и лечебных мероприятий, частота назначения ан-

тиостеопоротических препаратов крайне низкая и даже в развитых странах не превышает 16% у женщин после наступления менопаузы и 2–6% у женщин до менопаузы и у мужчин [2–4]. Это результат плохой осведомленности врачей о развитии остеопороза под влиянием СГКС в любом возрасте и об эффективных программах предупреждения и лечения этого осложнения.

Остеопороз, осложненный переломами, трудно лечить. В литературе имеются указания на обратимость изменений в костной ткани после отмены СГКС [5], однако едва ли такого эффекта можно достичь у тяжелых больных БА, годами и даже десятилетиями принимающих эти препараты. На первое место выходят методы профилактики остеопороза, которые должны начинаться сразу после назначения больным постоянной терапии СГКС. На необходимость этих мер указано в современных международных и национальных рекомендациях [1, 6, 7].

## Профилактика остеопороза у больных, начавших терапию СГКС

Первым и основным шагом является снижение дозы СГКС путем оптимизации схем лечения: приема ИГКС, а также их сочетания с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия. Примерами такой комбинации являются сочетания флутиказона пропионата с сальметеролом (Серетид Мультидиск) и будесонида с формотеролом (Симбикорт Турбухалер).  $\beta_2$ -агонисты длительного действия предпочтительней, однако альтернативой им могут быть пролон-

гированные теофиллины, антагонисты лейкотриеновых рецепторов или пероральные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия [1].

Большое значение имеют рекомендации по образу жизни. Больным советуют прекратить курение и сократить потребление алкоголя. Ежедневные физические упражнения оказывают выраженный положительный эффект на состояние костной ткани, повышают мышечную силу и улучшают координацию движений, что в итоге приводит к снижению риска падений и переломов. Естественно, занятие спортом следует назначать дифференцированно в зависимости от со-

**Профилактику остеопороза следует начинать сразу после назначения больному постоянной терапии системными ГКС.**

стояния пациента. Но даже тяжелым больным нужно рекомендовать лечебное плавание, спокойные ежедневные прогулки, индивидуально подобранные физические упражнения, не вызывающие неприятных ощущений.

СГКС снижают абсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте и увеличивают его потерю с мочой. Из этих соображений больным показан прием препаратов кальция и соблюдение диеты для поддержания общей дневной дозы потребления элементарного кальция. Детям и взрослым при постоянной терапии СГКС обычно рекомендуется принимать от 1000 до 1500 мг/сут элементарного кальция. В отличие от постменопаузального и сенильного остеопороза, у постоянно принимающих СГКС больных монотерапия кальцием не может предотвратить потерю костной ткани [8].

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

Для первичной профилактики используется сочетание препаратов кальция и витамина D.

Назначение витамина D при ГКС-индуцированном остеопорозе патогенетически обосновано. Препараты витамина D восстанавливают нарушенную абсорбцию кальция в кишечнике и снижают секрецию паратиреоидного гормона. Кроме того, у больных, не выходящих из дому вследствие пожилого возраста или тяжелого заболевания, часто развивается дефицит витамина D. Дефицит может усиливаться в зимнее время и при недостаточном поступлении витамина D с продуктами питания (молочные продукты).

В настоящее время получили распространение активные метаболиты витамина D: 1 $\alpha$ -гидроксисолекальциферол ( $\alpha$ -кальцитрол) и 1,25-дигидроксисолекальциферол (кальцитриол). Они стимулируют образование костной ткани, нормализуют абсорбцию и баланс кальция.

Эффективность различных препаратов витамина D в сочетании с кальцием для первичной профилактики ГКС-индуцированного остеопороза доказана в серии рандомизированных испытаний. В настоящее время имеются веские доказательства того, что терапия препаратами витамина D в сочетании с кальцием эффективна для профилактики развития остеопороза у больных, постоянно принимающих СГКС в средней дозе 15 мг/сут [8]. В связи с низкой стоимостью и малой токсичностью комбинация этих препаратов должна назначаться всем больным, начавшим прием СГКС [8]. Рекомендуемая Американской коллегией ревматологов доза витамина D в этой комбинации составляет 800 Ед/сут. Также могут быть использованы активные метаболиты витамина D:  $\alpha$ -кальцитрол (1 мкг/сут) или кальцитриол (0,5 мкг/сут). При использовании активных форм витамина D у больных, начавших прием СГКС, рекомендовано тщательное мониторирование уровня кальция крови и мочи. При появлении гиперкальциемии и гиперкальциурии доза препаратов должна быть снижена [7].

С целью уменьшения экскреции кальция с мочой возможно назначение тиазидных диуретиков и ограничение потребления натрия. Рационально использовать комбинированную терапию витамином D, кальцием и тиазидами [9], однако она требует тщательного контроля уровня кальция в сыворотке крови. Для предотвращения гипокалиемии тиазидные диуретики можно применять в комбинации с калийсберегающими диуретиками (например, триамтереном).

### Ведение больных, длительно принимающих СГКС

Сохраняют значение вышеизложенные рекомендации. Препараты кальция и витамина D входят во все комбинированные схемы лечения.

Эффективность лечения и вторичной профилактики оценивается с позиций концепции "качества кости", т.е. по способности антиостеопоротических препаратов достоверно предотвращать развитие новых переломов. К сожалению, основное количество крупных рандомизированных клинических исследований проведено на больных с постменопаузальным остеопорозом. У этой категории больных доказана эффективность применения эстрогенов, ралоксифена, бисфосфонатов (этидроната, алендроната и ризендроната), кальцитонина лосося для предупреждения переломов позвоночника и шейки бедра. При ГКС-индуцированном остеопорозе такие испытания малочисленны и в основном показывают способность препаратов увеличивать минеральную плотность костной ткани (МПКТ), а доказательств того, что снижается частота переломов, еще недостаточно.

### Антирезорбтивные препараты Половые гормоны

Терапия СГКС может привести к снижению секреции половых гормонов. Больным необходимо провести обследование, и в случае подтверждения гипогонадизма необходимо проведение гормонозаместительной те-

рапии (при отсутствии противопоказаний).

Дефицит тестостерона является хорошо известной причиной развития остеопороза. Низкий уровень тестостерона наблюдается у многих мужчин, постоянно принимающих СГКС [10]. Заместительная терапия тестостероном у таких больных дает хорошие результаты. В рандомизированном исследовании [11] у небольшой группы мужчин с БА, получающих высокую дозу СГКС, назначение тестостерона в течение года приводило к значительному увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника (около 4%). Отмечалось также уменьшение массы жировой ткани и увеличение мышечной массы. Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов и

**Препараты витамина D в сочетании с кальцием должны назначаться всем больным, начавшим прием системных ГКС.**

Американской коллегии эндокринологов, при уровне тестостерона ниже физиологической нормы (<300 нг/мл) мужчинам следует назначать заместительную терапию [12]. Целью лечения является поддержание физиологического уровня тестостерона. Перед назначением терапии необходимо тщательное исследование, включающее ректальное исследование и измерение уровня простатоспецифического антигена перед началом лечения и далее ежегодно, на предмет возможного выявления рака предстательной железы (абсолютное противопоказание к назначению тестостерона).

Хорошие результаты могут быть получены и при назначении гормонозаместительной терапии женщинам с ГКС-зависимой БА в постменопаузе или с аменореей в период пременопаузы. Терапия эстрогенами в сочетании с прогестероном у таких больных приводит к значительному увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника (+4,1%) по сравнению с контрольной группой (-3,4%) [13].

Назначение женщинам гормонозаместительной терапии требует ди-

намического исследования эндометрия и молочных желез. Имеются данные, что у некоторых пациенток заместительная терапия эстрогенами снижает показатели бронхиальной проходимости, поэтому при назначении такой терапии следует проводить мониторинг показателей функции внешнего дыхания [14].

При наличии противопоказаний или при нежелании пациентки проводить заместительную гормональную терапию возможно назначение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, однако данных об их эффективности при лечении ГКС-индуцированного остеопороза в настоящее время недостаточно.

У больных, имеющих низкие показатели МПКТ ( $<-1$  по Т-критерию), к терапии необходимо добавить бисфосфонаты или кальцитонины.

### Бисфосфонаты

Бисфосфонаты – аналоги пирофосфата, которые связываются с гидроксиапатитом в местах костного ремоделирования и ингибируют костную резорбцию. В настоящее время бисфосфонаты считаются одними из наиболее перспективных средств для лечения остеопороза. Производные этой группы весьма многочисленны и различаются по своей эффективности. Для лечения ГКС-индуцированного остеопороза в настоящее время применяют в основном препараты этидроната, алендроната и ризендроната.

Этидронаты – первая генерация бисфосфонатов. Постоянный прием высоких доз этидроната приводит к дефектам минерализации, таким как остеомалация [15]. Чтобы избежать этого, используют прерывистое введение препарата. В ряде крупных исследований, выполненных на разнообразных группах больных, был выявлен прирост МПКТ в позвоночнике (приблизительно 3% за 12 мес) [16, 17]. Во всех исследованиях отмечена безопасность и хорошая переносимость препарата. Использование комбинации этидроната с витамином D и кальцием увеличивает эффективность лечения.

Перспективно использование других бисфосфонатов со значительно более высокой, чем у этидроната, антирезорбтивной активностью. Недавно было завершено крупное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование ( $n = 477$ ) по использованию алендроната при лечении ГКС-индуцированного остеопороза [18]. Достоверное увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника после 1 года терапии наблюдалось при использовании как 5 мг, так и 10 мг алендроната (2,1 и 2,9% соответственно,  $p < 0,001$  при сравнении с плацебо); одновременно было выявлено уменьшение числа новых переломов по-

**У больных, имеющих низкие показатели МПКТ ( $<-1$  по Т-критерию), к терапии необходимо добавить бисфосфонаты или кальцитонины.**

звонков. В этом исследовании была отдельно проанализирована подгруппа больных с бронхообструктивными заболеваниями, получавших ГКС-терапию. В этой подгруппе через год терапии алендронатом в дозах 5 и 10 мг/сут МПКТ в поясничном отделе позвоночника достоверно увеличилась на 1,9 и 3,7% соответственно, что сопоставимо с результатами в общей группе [18]. По данным комбинированного исследования FIT (The Fracture Intervention Trial), включавшего 6457 больных, алендронат хорошо переносится, и его безопасность сравнима с плацебо [19].

В 2001 г. опубликованы результаты двухгодичного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования алендроната у больных ( $n = 208$ ) с ГКС-индуцированным остеопорозом. Согласно полученным данным, алендронат в дозах 5 и 10 мг/сут увеличивает МПКТ не только в позвоночнике, но и в проксимальном отделе бедра, а также во всем теле. Частота переломов была ниже, чем в группе плацебо (0,7% в сравнении с 6,8%,  $p = 0,026$ ). Это первое крупное исследование, выявившее снижение частоты переломов у ГКС-зависимых больных [20].

Несколько лет назад Американской коллегией ревматологов для лечения ГКС-зависимого остеопороза был рекомендован третий класс бисфосфонатов – ризендронат (в Российской Федерации не зарегистрирован).

Алендронат и ризендронат назначаются в дозе 5 мг/сут ежедневно. У женщин после наступления менопаузы, не получающих заместительной гормонотерапии, доза алендроната составляет 10 мг/сут. Препараты принимают строго натощак, запивая водой (не менее 180 мл). Учитывая способность бисфосфонатов длительное время удерживаться в скелете, их следует с осторожностью на-

значать больным молодого возраста. Женщинам детородного возраста при приеме бисфосфонатов необходим прием контрацептивов. Бисфос-

фонаты могут приводить к рефлюкс-эзофагитам, их следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением акта глотания.

### Кальцитонины

В качестве лечебных препаратов применяются кальцитонины человека, свиньи, угря, но наиболее эффективен кальцитонин лосося. Он подавляет резорбцию костной ткани. Имеются также доказательства его потенцирующего действия на процессы формирования кости. По сравнению с другими препаратами кальцитонин лосося обладает выраженным обезболивающим эффектом, что позволяет назначать его в острых ситуациях, связанных с переломами. Он не дает серьезных побочных эффектов и с успехом используется в педиатрии.

Парентеральные формы кальцитонина лосося давно применяют для лечения остеопороза у ГКС-зависимых больных БА. Значительное преимущество имеет интраназальный способ введения, который по сравнению с инъекционной формой дает меньше побочных эффектов, удобен в применении и достаточно эффективен. При этом способе введения сохраняется и анальгетическое действие препарата.

В рандомизированном исследовании Pun K.K. et al. [21] выявлено значительное уменьшение болей, измеренное по визуальной аналоговой шкале после 7 дней терапии у 9 больных. По данным Lyritis G.P. et al. [22], достоверное уменьшение болей в спине в покое отмечено больными через 1 нед. лечения, а при ходьбе – через 2 нед. По сравнению с группой плацебо сократилось количество больных, прикованных к постели.

Получены положительные результаты при парентеральном и интраназальном использовании кальцитонина лосося для профилактики ГКС-индуцированного остеопороза. У больных саркоидозом ГКС-терапия в первый год при назначении кальцитонина сопровождалась значительно меньшими потерями МПКТ, чем в контроль-

**Кальцитонин лосося обладает выраженным обезболивающим эффектом, что позволяет назначать его в острых ситуациях, связанных с переломами.**

ной группе, принимавшей препараты кальция [23].

Метаанализ 9 рандомизированных клинических испытаний [24] показал эффективность кальцитонина в профилактике и терапии больных с ГКС-индуцированным остеопорозом. Кальцитонин суммарно получал 221 больной, плацебо – 220 человек. В течение первого года терапии кальцитонин предупреждал потерю костной ткани в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо (разница 3%). Положительный эффект сохранялся и в течение второго года терапии.

Кальцитонин является биологическим полипептидом, и в силу этого не исключено развитие резистентности к препарату в результате выработки антител или постепенного снижения чувствительности к нему клеток. Прерыв-

истый режим введения позволяет избежать формирования клинической резистентности и уменьшить стоимость терапии.

### Препараты, стимулирующие костное формирование

Использование этих антиостеопоротических препаратов патогенетически наиболее оправдано при ГКС-индуцированном остеопорозе, поскольку ГКС прежде всего нарушают процессы формирования костной ткани. Однако ограниченное количество рандомизированных испытаний и наличие побочных эффектов не позволяют широко применять эти препараты для лечения ГКС-индуцированного остеопороза.

Наиболее изучены в этой группе препараты фтора, способствующие значительному приросту минеральной плотности костной ткани. Анаболические стероиды в настоящее время применяют реже из-за развития нежелательных побочных эффектов (маскулинизация). Активно изучается возможность терапии паратиреоидным гормоном, гормоном роста и инсулиноподобными факторами роста.

### Заключение

В настоящее время имеются эффективные схемы предупреждения и лечения ГКС-индуцированного остеопороза.

Всем больным, принимающим СГКС, необходим прием препаратов кальция и витамина D. Эта комбинация должна быть назначена в наиболее ранние сроки от начала постоянной терапии СГКС.

При снижении минеральной плотности костной ткани ниже возрастной нормы к терапии должны быть добавлены бисфосфонаты или препараты кальцитонина.

Большое значение имеет правильное лечение бронхиальной астмы, а также рекомендации по образу жизни и физические нагрузки.

### Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH 2002.
2. Peat I.D. et al. // Ann. Rheum. Dis. 1995. V. 54. P. 66.
3. Walsh L.J. et al. // BMJ. 1996. V. 313. P. 344.
4. Ettinger B. et al. // Amer. J. Manag. Care. 2001. V. 7. P. 597.
5. Laan R.F. et al. // Calcif. Tissue. Int. 1993. V. 52. P. 5.
6. Eastell R. et al. // J. Intern. Med. 1998. V. 244. P. 271.
7. American college of rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis // Arthritis & Rheumatism. 2001. V. 44. P. 1496.
8. Homic J. et al. // Cochrane Library. 2002. V. 3. CD 000952.
9. Yamada H. // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. 1989. V. 65. P. 603.
10. Reid I.R. et al. // BMJ. 1985. V. 291. P. 574.
11. Reid I.R. et al. // Arch. Intern. Med. 1996. V. 156. P. 1173.
12. Petak S.M. et al. // www.aace.com/clin/guides/hypogonadism.html
13. Lukert B.P. et al. // J. Bone Miner. Res. 1992. V. 7. P. 1063.
14. Asthma and Bone Health // www.osteoporosis.org/docs/213.350472963.html
15. Thomas T. et al. // J. Rheumatol. 1995. V. 22. P. 2183.
16. Adachi J.D. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. P. 382.
17. Roux C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. V. 83. P. 1128.
18. Saag K.G. et al. // N. Engl. J. Med. 1998. V. 339. P. 292.
19. Bauer D.C. et al. // Osteoporosis Int. 1998. V. 8. P. 106.
20. Adachi J.D. et al. // Arthritis & Rheumatism. 2001. V. 44. P. 202.
21. Pun K.K. et al. // Clin. Ther. 1989. V. 11. P. 205.
22. Lyritis G.P. et al. // Acta Orthop. Scand. Suppl. 1997. V. 68. P. 112.
23. Montemurro L. et al. // Calcif. Tissue Int. 1991. V. 49. P. 71.
24. Cranney A. et al. // Cochrane Library. 2002. V. 3. CD 001983. ●

**АТМОСФЕРА**  
Atmosphere  
Посетите наш сайт!

На сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru) вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”.