

Лекция

тивность лечения. Однако использование этих препаратов ограничено при длительной терапии у пожилых людей. Препараты третьего поколения, в которые включены микроэлементы, потенцирующие кальцийсберегающие функции, прежде всего бор, цинк, медь и марганец, могут широко использоваться у людей старших возрастных групп.

Представителем третьего поколения препаратов кальция является кальцецин, каждая таблетка которого содержит 250 мг кальция (в виде кальция цитрата и кальция карбоната), 50 МЕ витамина D, 2 мг цинка, 0,5 мг марганца, 50 мкг бора. Цинк, входящий в состав кальцемина, обеспечивает активность более 200 ферментов, в том числе и щелочной фосфатазы. Медь участвует в синтезе коллагена и эластина, препятствуя деминерализации костей. Марганец нормализует синтез гликозаминогликанов, необходимых для формирования костной и хрящевой ткани. Бор регулирует активность ПТГ, ответственного за об-

мен кальция, магния, фосфора. Таким образом, бор способствует нормализации метаболизма костной ткани независимо от витамина D. Включение перечисленных микроэлементов в состав препарата позволяет снизить содержание данного витамина, увеличить его безопасность при длительном приеме. Двухлетнее исследование эффективности кальцемина, проведенное Институтом геронтологии АМН Украины и Украинским научно-медицинским центром проблем остеопороза, показало снижение выраженности болевого синдрома в области позвоночника, увеличение МПК. Все пациенты хорошо переносили препарат, побочных эффектов не отмечено.

Таким образом, дефицит кальция и витамина D, который развивается после наступления менопаузы, следует рассматривать как весьма распространенное патологическое состояние, создающее предпосылки для прогрессирования большинства клинических проявлений постменопаузального симптомокомплекса.

Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение

И.А. Баранова

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз (ГИО) — одно из наиболее тяжелых осложнений длительной (более 3 мес) системной терапии глюкокортикоидами (СГК). Он развивается у больных любого возраста и пола и является наиболее частой системной формой вторичного остеопороза (ОП). Быстрая потеря костной массы происходит уже в первые месяцы лечения СГК. Переломы от минимальной травмы возникают при более высоких показателях минеральной плотности кости, чем у больных первичным ОП. Даже использование малых доз СГК приводит к повышению риска переломов, с увеличением суточной дозы риск переломов возрастает. У пациентов, применяющих высокие дозы ингаляционных ГК (ИГК), увеличение риска ОП и переломов в большей степени обусловлено тяжестью респираторного заболевания, чем терапией ИГК. Представлены современные принципы профилактики и лечения ГИО.

В настоящее время синтетические производные природных глюкокортикоидов (ГК) включены в арсенал неотъемлемых 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. Среди взрослого населения развитых стран 0,5–1,0% когда-нибудь принимали системно ГК (СГК). Большинство больных получают лечение СГК короткими курсами, однако у 22% пациентов терапия продолжается более 6 мес, а у 4% — более 5 лет [1]. С увеличением возраста пациентов, длительно принимающих СГК, становится больше. По данным исследования [2], в Великобритании СГК получали 0,2% больных 20–29 лет и уже 2,5% — больных 70–79 лет.

Одним из наиболее частых и тяжелых нежелательных эффектов ГК является глюкокортикоидиндуцированный остеопороз (ГИО) — заболевание, 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 (ОП). У пожилых пациентов снижение костной плотности при длительной терапии СГК происходит в 2–3 раза быстрее, чем в физиологических условиях. ГИО приводит к инвалидности и потере самостоятельности в повседневной жизни, сопровождается летальными исходами. Несмотря на возможность ранней диагностики и наличие современных лекарственных средств, уровень профилактики и лечения ГИО остается низким: менее 50% больных, длительно принимающих СГК, проводится адекватное обследование, не более 15% получают антиостеопоротические препараты [3].

Патогенез ГИО

ГК влияют на качественные и количественные характеристики костной ткани, подавляют костное формирование и увеличивают костную резорбцию. Патогенетические механизмы действия ГК, приводящие к развитию ОП и обусловленных им переломов, включают: 1) прямое воздействие на дифференцировку, функцию и продолжительность жизни костных клеток; 2) опосредованные системные эффекты на костный метаболизм (через желудочно-кишечный тракт, почки, половые гормо-

Лекция

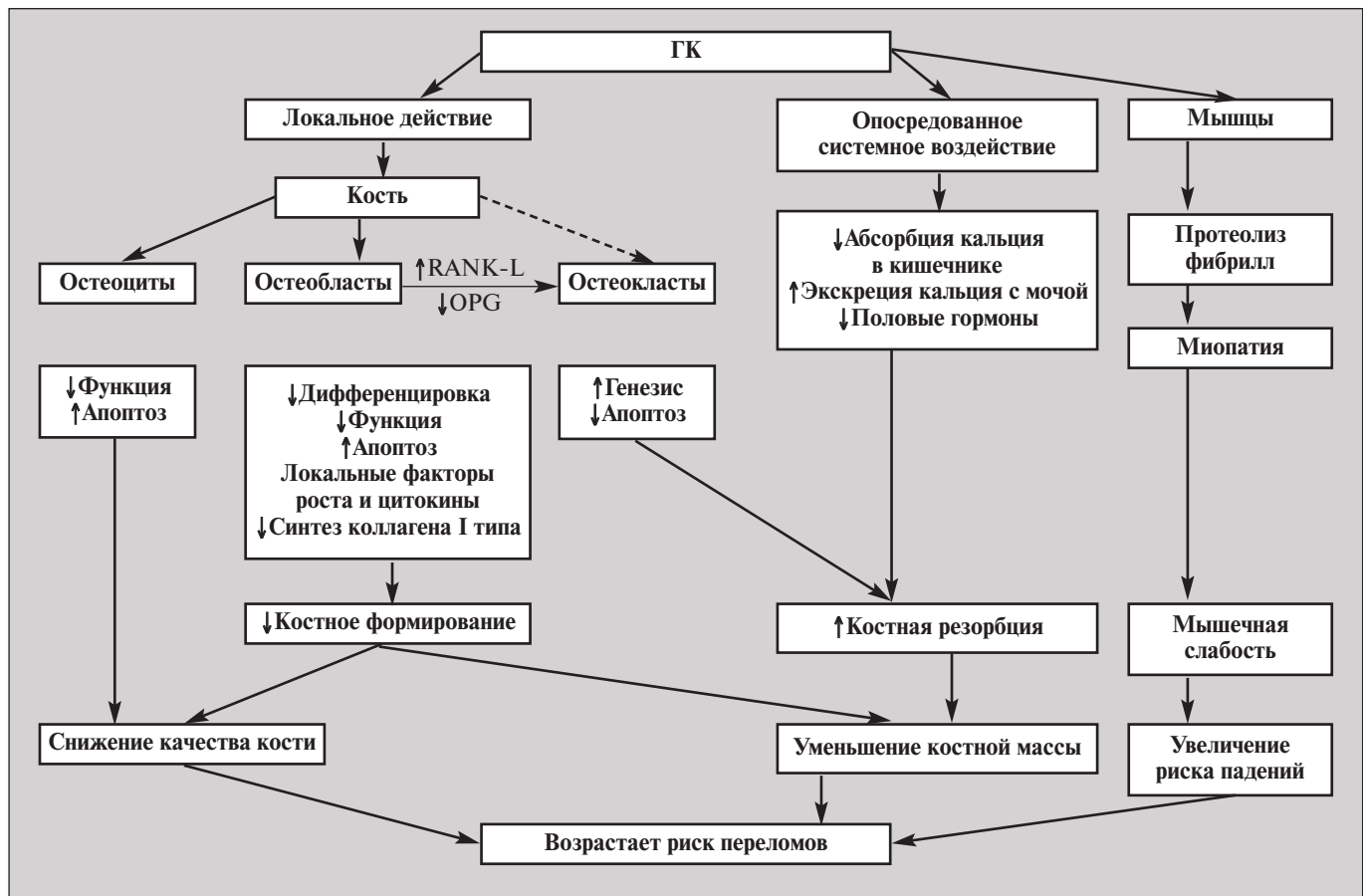


Рис. 1. Патогенез ГИО

ны); 3) развитие миопатии, увеличивающей риск падений и переломов (рис. 1).

Прямое влияние на костные клетки. Уменьшение количества и нарушение функции *остеобластов* приводят к подавлению костного формирования. Это наиболее важный момент в патогенезе ГИО. ГК угнетают остеобластогенез и усиливают апоптоз остеобластов. По транскрипционным и посттранскрипционным механизмам ГК ингибируют синтез остеобластами коллагена I типа — главного компонента костного внеклеточного матрикса. ГК воздействуют на синтез и активность многих локальных факторов, которые влияют на остеобласты. К ним относятся цитокины (например, ИЛ 1 и 6), факторы роста (особенно инсулиноподобные факторы роста — ИФР I и II) и некоторые ИФР-связанные белки (3, 4 и 5). Паратиреоидный гормон предотвращает воздействие ГКС на экспрессию ИФР I остеобластами, что является одним из объяснений его эффективности в лечении ГИО [4].

Остеоциты играют роль в заживлении костных микроповреждений. ГК влияют на функцию остеоцитов и индуцируют их апоптоз, в результате чего ухудшаются биомеханические свойства кости, снижаются качественные характеристики, увеличивается риск переломов. Установлено, что алендронат и кальцитонин лососа препятствуют апоптозу остеоцитов при ГИО [5].

Важным событием в понимании патогенеза ГИО явилась идентификация рецептора активатора нуклеар-

ного фактора κВ (RANK), найденного на поверхности предшественников *остеокластов*. Его лиганд (RANK-L) экспрессируется остеобластами, Т-клетками и макрофагами под влиянием паракринной и аутокринной стимуляции цитокинов, простагландинов, паратиреоидного гормона (ПТГ) и других пептидов. В присутствии колониестимулирующего фактора макрофагов RANK-L связывается с RANK, что приводит как к остеокластогенезу (развитию материнских остеокластов), так и подавлению нормального апоптоза остеокластов. Остеопротегерин (OPG) является растворимым рецептором-ловушкой, который связывает и нейтрализует RANK-L, ингибируя остеокластогенез. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что ГК увеличивают активность информационной РНК RANK-L, повышают экспрессию колониестимулирующего фактора макрофагов и ингибируют продукцию остеобластами OPG [6]. В результате повышается активность остеокластов, что приводит к усилению костной резорбции на ранних стадиях ГИО. ГК также усиливают экспрессию ИЛ 6 (цитокина остеокластогенеза), матричных металлопротеиназ (разрезающих фибриллы коллагена I типа) и подавляют экспрессию интерферона β — ингибитора остеокластогенеза.

Поскольку для остеокластогенеза требуется сигнал остеобластов, подавление активности и апоптоз остеобластов приводят к вторичному снижению активности остеокластов. Это может объяснить, почему костный обмен при длительном использовании ГК со временем

уменьшается, скорость снижения минеральной плотности кости (МПК) замедляется. Поэтому при ГИО выделяют две фазы: 1) раннюю быструю (в первые месяцы терапии ГК), когда в результате чрезмерной резорбции костной ткани происходит резкое снижение МПК, и 2) медленную прогрессирующую, когда МПК снижается в результате нарушения костного формирования.

Непрямые эффекты ГК на костный метаболизм. ГК уменьшают абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивают его выведение почками. Приводит ли это к развитию вторичного гиперпаратиреоза, является спорным. Большинство исследований не выявило повышения уровня ПТГ у пациентов, принимающих СГК. Кроме того, при ГИО анализ костной гистоморфометрии демонстрирует снижение костного обмена, тогда как при гиперпаратиреозе наблюдается его усиление. Противоречивы результаты исследований, касающиеся содержания активных форм метаболитов витамина D и витамин-D-связанного белка, участвующего в процессах кишечной абсорбции кальция.

Важную роль в развитии ГИО играет подавление ГК секреции половых гормонов, имеющих важное значение для костного обмена. Отмечен низкий уровень тестостерона у мужчин, что является следствием прямого действия ГК на яички и непрямого — на продукцию тестостерона через супрессию секреции гонадотропного гормона. У женщин после наступления менопаузы основным резервом андрогенов и эстрогенов являются надпочечники, и подавление их функции в результате ГК-терапии приводит к снижению продукции андростендиона, тестостерона и эстрогена. Вследствие ингибирования фолликулостимулирующего гормона происходит снижение секреции эстрогенов.

Индивидуальная чувствительность к ГК. Причины различий в индивидуальной чувствительности к ГК неизвестны. Предполагается взаимосвязь с полиморфизмом гена глюкокортикоидного рецептора. Определенную роль в регуляции глюкокортикоидной активности отводят 11β -гидроксистероид-дегидрогеназам — ферментам, преобразующим глюкокортикоидные молекулы в активное или неактивное состояние. 11β -гидроксистероид-дегидрогеназа I типа (глюкокортикоидный активатор, превращающий кортизон в гормонально-активный кортизол) экспрессируется в глюкокортикоидных тканях-мишенях, в том числе в костях, и ее активность в человеческих остеобластах увеличивается под действием ГК. Наблюдается обратная связь между активностью 11β -гидроксистероид-дегидрогеназы I типа и дифференцировкой остеобластов. С возрастом активность 11β -гидроксистероид-дегидрогеназы I типа увеличивается, что может объяснять более высокую чувствительность скелета к нежелательным эффектам ГК у пожилых людей [7].

Стероидная миопатия. Хроническая миопатия развивается у 60% больных, принимающих СГК [8]. Мышечная слабость способствует увеличению риска падения. Потеря мышечной ткани происходит в результате протеолиза миофибрилл. Показано, что ГК индуцируют миостатин — негативный регулятор мышечной массы. Делеция гена миостатина у экспериментальных животных предотвращает протеолиз миофибрилл и потерю мышечной ткани под действием ГК.

Значение СГК в развитии ОП

В первый год с момента начала терапии СГК происходит быстрая потеря костной массы: МПК поясничного отдела позвоночника может снизиться на 30% за 6 мес лечения [9]; МПК проксимального отдела бедра — на 14% за 12 мес [10]. В дальнейшем уменьшение костной плотности, как правило, замедляется, но значительно превышает темпы физиологических потерь.

Остеопоротические переломы регистрируются у 30–50% больных, длительно принимающих СГК. Наиболее частая локализация переломов — ребра, позвонки и диафизы длинных трубчатых костей. При приеме СГК в суточной дозе 5 мг и более (в преднизолоновом эквиваленте) относительный риск переломов в целом по сравнению с общей популяцией увеличивается в 1,9 раза, переломов бедра — в 2 раза, позвонков — почти в 2,9 раза [11]. Переломы позвонков, как правило, протекают бессимптомно. При морфометрическом рентгенологическом исследовании у 37% женщин в постменопаузе, принимающих СГК более 6 мес, выявляют 1 перелом позвонков и более [12].

МПК и риск переломов при терапии СГК. Костная масса на 70% определяет прочность костной ткани и является простым, наиболее аккуратным предиктором риска перелома. Для диагностики и оценки динамики ОП используется денситометрический метод количественной оценки МПК. «Золотым стандартом» является проведение двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (**dual energy X-ray absorptiometry — DXA**) позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Согласно рекомендациям ВОЗ, снижение МПК на 1–2,5 стандартного отклонения (SD) от пиковой костной массы (так называемый Т-критерий) соответствует остеопении, более чем на 2,5 SD — ОП, а наличие при этом хотя бы одного перелома свидетельствует о тяжелом ОП [13]. Эти критерии первоначально были разработаны для постменопаузального ОП, но в дальнейшем стали использоваться в диагностике ОП другой этиологии как у женщин, так и у мужчин. При постменопаузальном ОП значение $-2,5$ SD соответствует «порогу переломов», т.е. это уровень МПК, ниже которого становятся возможны нетравматические переломы.

При ГИО переломы возникают при более высокой МПК, чем при постменопаузальном ОП. Результаты годичного наблюдения женщин в постменопаузе из групп плацеборандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что у пациенток, принимающих СГК, переломы наблюдаются чаще, возникают в более молодом возрасте и при более высоких показателях МПК по Т-критерию ($-1,2$ SD), чем у не принимающих СГК (Т-критерий от $-2,4$ до $-2,8$ SD) [14].

В метаанализе T.P. Van Staa и соавт. [11] было определено, что кумулятивная доза СГК 13,9 мг приводит к более выраженному, чем при возрастной потере, снижению МПК поясничного отдела позвоночника и бедренной кости (4,7 и 6,1% соответственно). Результаты популяционного исследования по постменопаузальному ОП позволили вычислить, что такое снижение может привести к увеличению риска переломов позвоночника в 1,48, а переломов бедра — в 1,41 раза. Эти теоретически вычисленные показатели оказались значительно ниже тех, которые наблюдались в реально проведенных исследова-

Лекция

ниях у пациентов, принимающих СГК (относительный риск 2,86 и 2,01 соответственно) [11].

Таким образом, риск переломов на фоне терапии СГК 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 варьирует от -1 SD [15] до $-1,5$ SD [16] по Т-критерию.

Суточная доза, длительность приема СГК и риск переломов. Риск переломов возрастает с увеличением как суточной дозы, так и длительности приема СГК. Результаты относительно недавно проведенных исследований обусловили значительные изменения критериев, определяющих направление больных на обследование и проведение лечебно-профилактических мероприятий. Минимальная длительность приема СГК сократилась с 6 до 3 мес. Изменились представления о пороговой суточной дозе. Ранее считалось, что переломы могут возникать при приеме СГК в дозе 7,5 мг/сут и более в эквиваленте к преднизолону. Однако широкомасштабное ретроспективное когортное исследование, проведенное в Великобритании, показало, что риск переломов возрастает и при приеме меньших доз СГК. По сравнению с лицами контрольной группы, подобранной по возрасту, полу и характеру работы, относительный риск переломов шейки бедра значимо возрастал при приеме СГК в дозе 2,5–7,5 мг/сут [1,77 (95% ДИ 1,55–2,02)] и 7,5 мг/сут и более [2,27 (95% ДИ 1,94–2,66)]. Переломы позвонков регистрировались при любой дозе СГК: относительный риск при приеме $<2,5$ мг составил 1,55 (95% ДИ 1,20–2,01), 2,5–7,5 мг – 2,59 (95% ДИ 2,16–3,10), 7,5 мг и более – 5,18 (95% ДИ 4,25–6,31) [17]. Исследование показало отсутствие «безопасных» доз СГК. Больные, принимающие СГК в любой дозе более 3 мес, относятся к группе высокого риска развития ОП и связанных с ним переломов.

Короткие курсы СГК. Риск развития ОП и обусловленных им переломов возрастает у пациентов, получающих частые короткие курсы СГК. В 4-летнем проспективном исследовании продемонстрировано снижение костной массы у больных, принимающих более 2 коротких курсов СГК в год [18]. При обследовании детей 7–14 лет было установлено, что применение в течение года 4 коротких курсов СГК и более (медиана продолжительности – 5 дней) приводит к увеличению общего риска переломов в 1,32, а риска переломов шейки бедра – в 2 раза [19]. Аналогичные результаты последствий частых коротких курсов (4 и более в год, 30 мг/сут) получены у взрослых [20].

Оценка риска развития ОП и переломов при приеме ингаляционных ГК (ИГК)

ИГК практически полностью вытеснили СГК в контроллинге симптомов и предупреждении обострения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), оставив им место в лечении лишь небольшой части тяжелых больных. 5% населения европейских стран принимает ИГК [21]. Терапевтический индекс (соотношение эффект/нежелательный эффект) при длительном лечении ИГК всегда выше, чем при длительной терапии СГК. Средние и высокие дозы ИГК обладают про-

тивовоспалительным эффектом, сравнимым с 7,5–10 мг/сут преднизолона [22]. По безопасности ИГК значительно превосходят СГК в силу своего локального действия, а также быстрой пресистемной инактивации.

За длительный период использования ИГК менялись представления об их нежелательном действии, в том числе на костную ткань. Первоначальная точка зрения о том, что прямой способ доставки может оградить от развития побочных эффектов, в настоящее время уже не воспринимается столь однозначно. Все существующие в настоящее время ИГК всасываются в легких, и, таким образом, некоторая их часть неизбежно попадает в системный кровоток. Риск системных нежелательных эффектов ИГК зависит от дозы и активности ГК, способа доставки, системной биодоступности, метаболизма при первом прохождении через печень (превращения в неактивные метаболиты) и периода полувыведения той его части, которая всосалась в легких и, вероятно, в кишечнике, поэтому системные эффекты будут различны у разных ИГК. Циклесонид, будесонид и флутиказон пропionate в эквивалентных дозах оказывают меньший системный эффект [23].

Уровень доказательности данных о нежелательном влиянии ИГК на костную ткань невысокий. Долговременные плацебоконтролируемые РКИ по оценке влияния ИГК на частоту переломов не проводились. Результаты, демонстрирующие негативное влияние длительного лечения ИГК в высоких дозах на МПК, получены только в РКИ Lung Health Study у больных ХОБЛ: через 3 года лечения триамцинолоном 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) [24]. В 2001 г. в Кокрановской базе данных был опубликован систематический обзор A. Jones и соавт. [25], в основу которого положены данные 7 РКИ. Оценивалось влияние на МПК беклометазона дипропионата и будесонида в дозах до 2200 мкг, флутиказона пропionate до 1100 мкг. Проведенный метаанализ показал, что прием ИГК в течение 2–3 лет не вызывает изменений МПК и не влияет на частоту переломов. В заключение авторы указали на необходимость длительных проспективных исследований для оценки эффекта средних и высоких доз ИГК.

Результаты одномоментных исследований, уступающих по уровню доказательности РКИ, довольно противоречивы: в некоторых исследованиях определены снижение МПК и дозозависимый эффект, в других – отсутствие влияния ИГК. Это связано с дизайном исследований, вариативностью исходной костной массы и длительностью терапии, различием применяемых доз ИГК, использованием в период наблюдения коротких курсов СГК в связи с обострением. В 2003 г. F. Richy и соавт. [26] провели метаанализ 11 контролируемых исследований, выполненных у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Суммируя данные проспективных и ретроспективных когортных исследований, а также одномоментных исследований, они определили снижение МПК позвоночника и проксимального отдела бедра у больных, принимающих ИГК. Показано, что будесонид отличается менее выраженным нежелательным эффектом, чем беклометазон дипропионат и триамцинолон. Суточные

Л е к ц и я

ми дозами, оказывающими нежелательный эффект на МПК и маркеры костного обмена, явились 686 ± 158 мкг будесонида, 703 ± 123 мкг беклометазона дипропионата, 1000 ± 282 мкг триамцинолона.

В последние годы выполнено несколько популяционных случаев — контроль исследований, посвященных оценке риска переломов у больных, принимающих ИГК. Не выявлено увеличения риска переломов при приеме ИГК в средних терапевтических дозах. Однако в ряде исследований было показано, что длительная терапия высокими дозами у больных пожилого и старческого возраста приводит к увеличению риска переломов, в том числе шейки бедра [27–29].

Полученные данные нашли отражение в клинических рекомендациях, основанных на принципах доказательной медицины. В 2002 г. впервые Королевское общество врачей Великобритании отмечает возможность снижения МПК при применении высоких доз (уровень доказательности IIa) [16]. В 2004 г. в клинических рекомендациях США по диагностике и лечению ОП предлагается предусмотреть проведение профилактических мероприятий у больных, принимающих высокие дозы ИГК [30]. В 2006 г. в новой редакции Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы определено, что больные, получающие высокие дозы ИГК, относятся к группе риска ОП и переломов [23].

Заключение экспертов делается на основании данных, полученных к определенному времени. Сегодня увеличивается количество доказательств, что при тяжелом течении заболеваний органов дыхания процесс хронического воспаления приобретает системный характер и приводит к развитию внелегочных осложнений, в том числе и ОП. Возникает вопрос: что вызывает снижение костной массы и развитие переломов: высокие дозы ИГК или тяжелое течение заболевания, при котором они назначаются? В 2006 г. F. de Vries и соавт. [31] повторили ранее проведенное R.B. Hubbard и соавт. исследование [27], выявившее дозозависимое увеличение риска переломов шейки бедра у больных ХОБЛ при терапии ИГК. В новом исследовании была сделана поправка на показатели тяжести заболевания (частота обострений, использование оксигенотерапии, бактериальные инфекции респираторного тракта, кровохарканье, индекс массы тела — ИМТ < 20 кг/м² и т.д.), а также использование коротких курсов СГК в течение 6 мес и наличие сопутствующих заболеваний (диабет, ревматоидный артрит, гипертиреоз, застойная сердечная недостаточность). Оказалось, что риск переломов бедра у пациентов, использующих ИГК, в том числе в больших дозах, был статистически сравним с риском у больных, не принимающих эти препараты.

В ретроспективном когортном исследовании T.P. Van Staa и соавт. [32] сравнили относительный риск переломов у больных, принимающих ИГК, в контрольной группе и у пациентов, получающих только бронходилататоры. Относительный риск 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 ИГК или только бронхорасширяющие препараты. По заключению авторов исследования, больные, принимающие ИГК, имеют

большой риск развития переломов, но он может быть связан и с влиянием основного заболевания — бронхиальной астмы. Эти предположения были подтверждены в исследовании такого же дизайна у детей 4–17 лет. Оказалось, что негативное влияние ИГК, нарастающее с используемой дозой, исчезало при учете в статистическом анализе параметров тяжести заболевания [33].

Профилактика и лечение ГИО

Всем больным, длительно принимающим СГК, необходимы своевременные лечебно-профилактические мероприятия. Первым и основным шагом для предупреждения развития ГИО должно являться стремление к снижению дозы СГК путем оптимизации схем лечения основного заболевания.

Драматическая потеря костной массы происходит в первые 3–6 мес лечения СГК, поэтому превентивные меры (первичная профилактика, предотвращающая снижение МПК) должны быть начаты одновременно с назначением СГК 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.

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.

Эффективность профилактики и лечения оценивается с позиции концепции «качества кости», т.е. способности антиостеопоротических препаратов достоверно предотвращать развитие новых переломов. При постменопаузальном ОП такое действие доказано в больших РКИ по применению бисфосфонатов, кальцитонина, заместительной гормональной терапии, селективных модуляторов эстрогенных рецепторов, ПТГ, стронция ранелата, препаратов кальция и витамина D. При ГИО таких исследований меньше, что снижает уровень доказательности. Определенные трудности в интерпретации результатов исследований связаны с гетерогенностью популяции больных, обусловленной многообразием заболеваний, при которых применяют СГК, влиянием основного заболевания на механизм развития ОП, разницей используемых доз и режимов терапии СГК. С точки зрения медицины, основанной на доказательствах, получены неоспоримые данные о том, что бисфосфонаты (этидронат, алендронат, ризедронат), кальцитонин лососа, альфакальцидол и ПТГ эффективны в профилактике и лечении у больных, принимающих СГК. 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.

Кальций и витамин D. Прием препаратов кальция в качестве монотерапии не оказывает положительного

Лекция

влияния на МПК [34]. В большинстве исследований такая терапия выступает в качестве контроля и не приводит к положительным результатам.

Комбинация препаратов кальция и витамина D по заключению систематического обзора Кокрановской электронной библиотеки (5 РКИ, включавших 274 пациента) должна назначаться всем больным, начавшим прием СГК [34]. Суточная доза элементарного кальция, поступающая с продуктами питания и лекарственными препаратами, составляет 1500 мг. Среди препаратов кальция, предпочтение отдается карбонату кальция, но может назначаться также цитрат, лактат кальция. Рекомендуется прием витамина D в суточной дозе 800 МЕ. Хорошо зарекомендовал себя Кальций-Д₃. Никомед — препарат с доказанной клинической эффективностью, имеющий оптимальные суточные дозировки кальция карбоната и витамина D₃.

Препараты кальция и витамина D входят в состав комплексной терапии с бисфосфонатами, кальцитонином лосося, ПТГ.

Бисфосфонаты. В настоящее время бисфосфонаты считаются наиболее перспективными препаратами для профилактики и лечения ОП. Бисфосфонаты — пирофосфатные аналоги, которые связываются с гидроксипапатитом 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 OPG [5].

Производные этой группы весьма многочисленны, однако для лечения ГИО в настоящее время в мировой практике рекомендовано применение только этидроната, алендроната, ризедроната. Это единственные препараты с доказанной эффективностью в отношении снижения переломов позвонков, поэтому они являются препаратами первой линии профилактики и лечения ГИО. В России ризедронат не зарегистрирован. Ксидифон (калий-натриевая соль 1-гидроксиэтилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты), применяемый в России для лечения ОП, отличается от этидроната. Поэтому данные, полученные в РКИ в отношении этидроната, нельзя автоматически переносить на ксидифон. Подобные исследования эффективности и безопасности ксидифона у больных ГИО не проводились.

Алендронат в дозе 5–10 мг/сут, по данным многих исследований, увеличивает МПК позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих СГК. В нескольких РКИ, посвященных первичной и вторичной профилактике ГИО, представлены данные о снижении частоты переломов позвонков. В 2-летнем РКИ с плацебоконтролем у 477 больных, начавших прием или длительно (более 4 мес) получающих СГК, назначение алендроната (5 и 10 мг) привело к достоверному по сравнению с плацебо уменьшению числа новых переломов позвонков [35]. 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 развития новых переломов позвонков [36].

Несколько лет назад появилась новая форма алендроната (70 мг 1 раз в неделю), продемонстрировавшая не меньшую эффективность и безопасность, чем форма

10 мг 1 раз в день. Пероральные бисфосфонаты имеют очень низкую биодоступность, поэтому их следует 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. Учитывая эти ограничения, становится очевидным преимущество формы алендроната 70 мг для приема 1 раз в неделю.

Алендронат эффективен у женщин как до, так и после наступления менопаузы, а также у мужчин. Женщинам детородного возраста необходим прием контрацептивных препаратов, поскольку алендронат, как и другие бисфосфонаты, имеет длительный период полужизни, и в экспериментах на животных определены проникновение его через плаценту и нежелательное воздействие на развитие скелета плода [37].

Безусловно, перспективно применение других бисфосфонатов. Для лечения постменопаузального ОП, 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; золедронат — 1 раз в год, что безусловно улучшает приверженность пациентов лечению. 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, энзиматический экзоцитоз) и другие процессы, необходимые для реализации резорбирующих свойств. В исследованиях *in vitro* кальцитонин лосося подавлял апоптоз остеобластов и остеоцитов, вызванный ГК [5].

Используются парентеральная и интраназальная формы кальцитонина лосося. По данным метаанализа Кокрановской электронной библиотеки, объединившего 9 РКИ, кальцитонин лосося предупреждает потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника, но не в шейке бедра. Не выявлено достоверного снижения переломов позвонков и периферического скелета [10].

Преимуществом кальцитонина лосося является выраженный обезболивающий эффект, связанный с повышением уровня эндорфинов в плазме, ингибированием синтеза простагландинов (Е₂), взаимодействием с серотонин- и холинергической системами, а также с прямым действием препарата на специфические рецепторы ЦНС. По данным метаанализа J.A. Кнорр и соавт. [38], объединившего 5 РКИ, кальцитонин лосося значительно снижает выраженность болей при оценке по ВАШ. Боль в покое, в положении сидя, стоя, при ходьбе уменьшалась в течение 1 нед.

Альфакальцидол. По данным метаанализа [39], активные метаболиты витамина D (альфакальцидол или кальцитриол) более эффективны, чем нативные формы витамина D в предупреждении развития ГИО. При терапии активными метаболитами D-гормон доставляется в ор-

Лекция

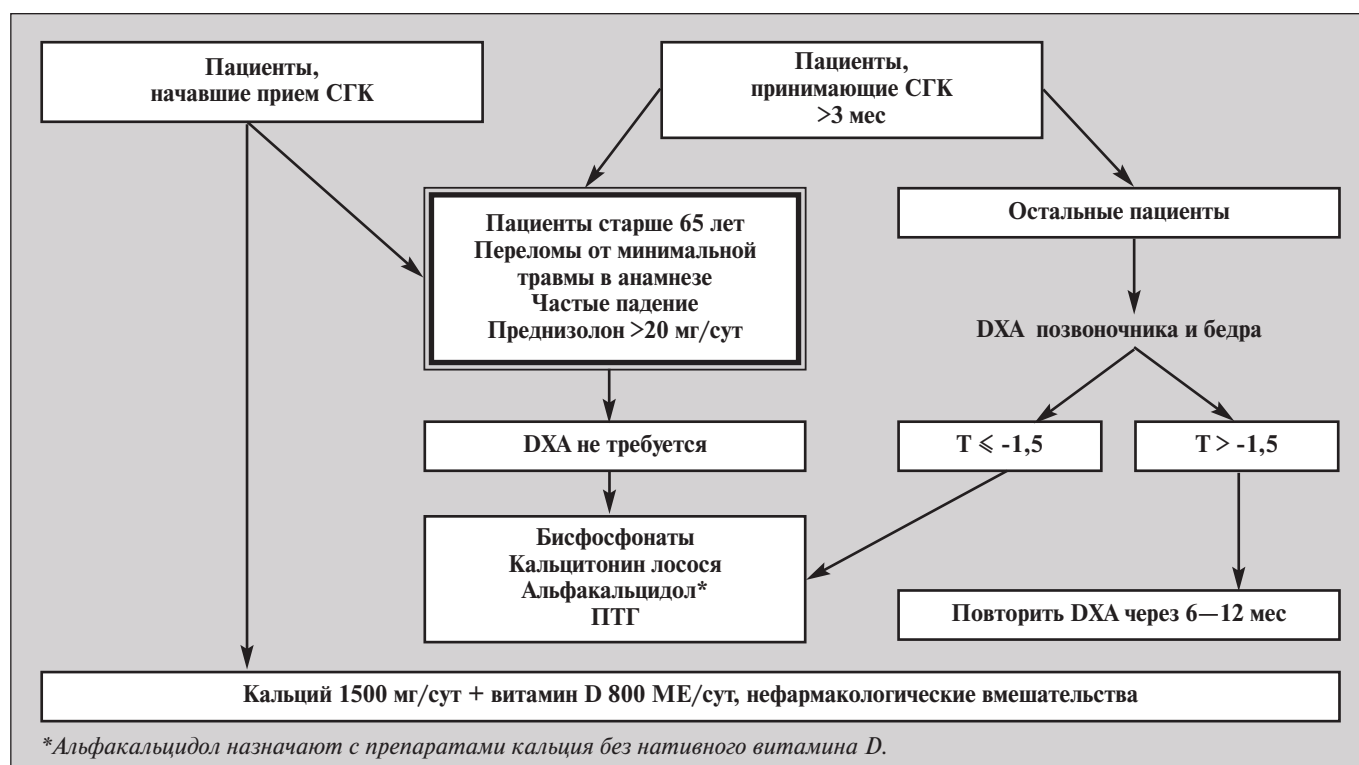


Рис. 2. Алгоритм профилактики и лечения ГИО

ганизм в обход собственной регуляции, поэтому органов-мишеней достигают более высокие концентрации, чем при назначении обычных форм витамина D. По причине 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 различных тканях-мишенях. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* получены доказательства того, что аналоги D-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 D улучшают нервно-мышечную проводимость и сократимость двигательных мышц, а также координацию движений, что в итоге снижает тенденцию к падениям, а значит, и риск переломов.

Опубликовано большое количество исследований, подтверждающих эффект активных метаболитов витамина D на МПК позвоночника и шейки бедра. В 3-летнем РКИ J. Ringe и соавт. [40] представлены доказательства того, что терапия альфакальциолом 1 мкг/сут в сочетании с 500 мг кальция по сравнению с контролем (1000 МЕ витамина D и 500 мг кальция) способствует предупреждению возникновения новых переломов позвонков и внепозвоночных переломов. Данные о снижении частоты переломов при терапии кальцитриолом отсутствуют.

Во время лечения активными метаболитами витамина D должен проводиться мониторинг кальция в сыворотке крови и функции почек в связи с риском развития гиперкальциемии и ухудшения функции почек.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ).

Исследований по сравнительной оценке эффективности 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 I.R. Reid и соавт. [41] у 15 мужчин, длительно получавших высокие дозы СГК. 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 ткани и увеличению мышечной.

Факторы риска ОП и обусловленных им переломов

Факторы риска

Низкая МПК

Возраст старше 65 лет

Предшествующие переломы

Склонность к падениям

Семейный анамнез ОП и/или переломов при низком уровне травмы у родственников в возрасте 50 лет и старше

Низкий ИМТ ($< 20 \text{ кг/м}^2$)

Гипогонадизм у мужчин и женщин

Низкий уровень физической активности и длительная иммобилизация

Курение

Недостаточное потребление кальция и витамина D

Л е к ц и я

Положительные результаты были получены при назначении ЗГТ женщинам, получавшим в течение года лечение SGK в дозе 5–15 мг/сут [42]. 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 таковой в контрольной группе.

К сожалению, ЗГТ имеет серьезные нежелательные эффекты. Основной проблемой является увеличение риска злокачественных новообразований эндометрия и молочной железы, тромбозомболических 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, принимавших SGK по разным показаниям. В большинстве этих исследований фторид натрия назначался в виде монотерапии, а также в сочетании с кальцием и витамином D. Во всех исследованиях, где проводилась денситометрия, зарегистрирован большой прирост МПК (до 11%) позвоночника после 1 или 2 лет терапии. В исследованиях, в которых МПК измерялась в шейке бедра и в предплечье, не доказано значительного эффекта. Существенное увеличение МПК позвоночника у женщин в постменопаузе с ГИО не ассоциировалось с уменьшением переломов позвонков, а в некоторых исследованиях отмечено повышение риска периферических переломов.

ПТГ. Препараты, применяемые для лечения ГИО, оказывают преимущественное воздействие на процессы резорбции. Однако при ГИО основным звеном патогенеза является нарушение костного формирования. ПТГ может занять эту свободную нишу в терапии ГИО, поскольку способен индуцировать ИФР α , ингибирует апоптоз остеобластов и повышает функцию и число этих клеток. В результате увеличивается масса трабекулярной ткани, 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 [43].

ПТГ пока не одобрен для широкого использования при ГИО. Областью его применения может стать вторичная профилактика и лечение тяжелого ГИО. Указывается на три клинических показания для потенциального использования ПТГ: остеопоротические переломы в анамнезе; выраженное снижение МПК (Т-критерий менее -3,0); неэффективность терапии бисфосфонатами [44].

Алгоритм профилактики и лечения ГИО. При выборе тактики профилактики и лечения (рис. 2) у больных, принимающих SGK, учитывают не только результаты исследования МПК, но и другие факторы риска ОП и обусловленных им переломов (см. таблицу).

К наиболее важным факторам риска относят: возраст старше 65 лет, остеопоротические переломы в анамнезе, склонность к частым падениям. В группу высокого риска следует также включить пациентов, принимающих высокие дозы SGK (>20 мг/сут). При наличии хотя бы одного из этих факторов для решения вопроса о назначении лечения проведение денситометрии не требуется. Его назначают независимо от длительности терапии SGK (если лечение ОП не было назначено ранее, его нужно начать одновременно с терапией SGK).

У остальных пациентов решение о назначении лечения принимается на основании данных рентгеновской абсорбциометрии позвоночника и шейки бедра. Она обязательно проводится при длительности лечения SGK 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 D**. К препаратам второго ряда относят **кальцитонин лососа (в комбинации с кальцием и витамином D)** и **альфа-кальцидол (в комбинации с кальцием)**. У больных с тяжелым ОП и неэффективностью бисфосфонатов возможно (но не рекомендовано пока для широкого клинического применения) назначение ПТГ.

Больным, имеющим показатели МПК > -1,5 SD, показано проведение основных мер профилактики, включающих в себя обязательно адекватное потребление кальция и витамина D с продуктами питания и лекарственными препаратами. Обследование повторяют через 6–12 мес, если терапия SGK продолжается.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Walsh L.J., Wong C., Pringle M. et al. Use of oral glucocorticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996; 313: 344–6.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Use of oral glucocorticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93: 105–11.
- Kanis J.A., Stevenson M., McCloskey E.V. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost–utility analysis. *Health Technology Assessment* 2007; 11: 7.
- Lane N.E., Sanchez S., Modin G.W. et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1999; 102: 1627–33.
- Plotkin L.I., Weinstein R.S., Parfitt A.M. et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363–74.
- Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L. et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140(10): 4382–9.
- Cooper M.S., Rabbitt E.H., Goddard P.E. et al. Osteoblastic 1-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 979–86.
- Van Staa T.P. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 129–37.
- Gennari C., Imbimbo B. Effects of prednisone and deflazacort on vertebral bone mass. *Calcif Tis Int* 1985; 37: 592–93.
- Cranney A., Welch V., Adachi J.D. et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *The Cochrane Library* 2004; Issue 1, CD 001983.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777–87.
- Angeli A., Guglielmi G., D'Avolio A. et al. High prevalence of asymptomatic vertebral

Л е к ц и я

fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39: 253–59.

13. WHO Study Group «Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis». Geneva: World Health Organization, 1994.

14. Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (11): 3224–29.

15. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. American College of Rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(7): 1496–503.

16. Eastell R., Reid D.M., Compston J.E. et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244: 271–92.

17. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Abenhaim L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000.

18. Matsumoto H., Ishihara K., Hasegawa T. et al. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients. A 4-year longitudinal study. *Chest* 2001; 120: 1468–73.

19. Van Staa T.P., Cooper C., Leufkens H.G. et al. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (5): 913–18.

20. Vestergaard P., Olsen M.L., Paaske Johnsen S. et al. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern* 2003; 254 (5): 486–93.

21. Mortimer K.J., Harrison T.W., Tattersfield A.E. Effects of inhaled corticosteroids on bone. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94 (1): 15–21.

22. Mash B., Bheekie A., Jones P.W. Inhaled versus oral steroids for adults with bronchial asthma. *The Cochrane Library* 2002; Issue (3), CD 002161.

23. Global Strategy for Asthma Management

and Prevention. www.ginasthma.org.

24. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902–09.

25. Jones A., Fay J.K., Burr M. et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library* 2002; Issue 3, CD 003537.

26. Richy F., Bousquet J., Ehrlich G.E. et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systemic review. *Osteoporos Int* 2003; 14 (3): 179–90.

27. Hubbard R.B., Smith C.J.P., Smeeth L. et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture. *Am J Resp Crit. Care Med* 2002; 166: 1563–66.

28. Lee T.A., Weiss K.B. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 855–59.

29. Suissa S., Baltzan M., Kremer R. et al. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169 (1): 83–8.

30. Health Care Guideline: diagnosis and treatment of osteoporosis. Institute for Clinical System Improvement, 2004.

31. De Vries F., Van Staa T.P., Bracke M.S.G.M. et al. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J* 2005; 25: 879–84.

32. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16 : 581–88.

33. Van Staa T.P., Bishop N., Leufkens H.G. et al. C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int* 2004; 15 (10): 785–91.

34. Homic J., Suarez-Almazor M.E., Shea B. et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004; Issue I, CD 000952.

35. Adachi J.D., Saag K.J., Delmas P.D. et al.

Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44 (1) 202–11.

36. Sambrook P.N., Kotowicz M., Nash M. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (5): 919–24.

37. Patlas N., Golomb G., Yaffe P. et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60 (2) : 68–73.

38. Knopp J.A., Diner B.M., Blitz M. et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic compression fractures: a systemic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16 (10): 1281–90.

39. Richy F., Schacht E., Bruyere O. et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76 (3) : 176–86.

40. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004; 24 (2) : 63–70.

41. Reid I.R., Ibbertson H.K., France J.T. et al. Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. *BMJ* 1985; 291: 574.

42. Lukert B.P., Johnson B.E., Robinson R.G. Estrogen and progesterone replacement therapy reduced glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1063–69.

43. Lane N.E., Sanchez S., Genant H.K. et al. Short-term increase in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 434–42.

44. Hodsman A.B., Bauer D.C., Dempster D. et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 349: 688–703.

У в а ж а е м ы е к о л л е г и !

Издательский дом «ИМА-ПРЕСС» предлагает Вам бесплатную подписку на первые четыре номера журнала «СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ».

В 2008 г. журнал выходит раз в квартал.

Чтобы получать журнал, необходимо отправить заявку по адресу:

123104, Москва, а/я 68, 000 «ИМА-ПРЕСС» или по e-mail: info@ima-press.net