

ЛЕКЦИЯ

ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

И.С. Дыдыкина ¹, И.А. Баранова ², К.А. Маслова ¹, Л.И. Беневоленская ¹.

¹ ГУ Институт ревматологии РАМН, ² РГМУ, Москва

В соответствии с требованиями доказательной медицины [1] в данный анализ включены результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализов, которые могут быть распространены (перенесены, применимы) на соответствующую российскую популяцию. Все заключения и рекомендации подтверждены доказательствами и ссылками на источники, на которых они основаны, с учетом разных уровней доказательности (табл)

тоидным артритом (РА), леченных ГК, в сравнении с пациентами, получавшими только нестероидные противовоспалительные препараты. Последующее британское исследование [4] подтвердило, что использование ГК примерно удваивает риск переломов шейки бедра.

В Международной классификации болезней и причин смерти (X пересмотр) глюкокортикоид-индуцированный ОП включен в ХШ класс "Болезни костно-мышечной сис-

ШКАЛА УРОВНЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Таблица

Уровень доказательности	Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью возникновения систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
B	Высококачественный систематический обзор когортных или случай-контроль исследований; высококачественное когортное или случай-контроль исследование с очень низкой вероятностью возникновения систематической ошибки; РКИ с невысокой вероятностью возникновения систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
C	Когортное или случай-контроль исследование, либо контролируемое исследование без рандомизации с невысокой вероятностью возникновения систематической ошибки, результаты которых могут быть экстраполированы на соответствующую российскую популяцию либо, РКИ с очень низкой или невысокой вероятностью возникновения систематической ошибки, результаты которых не могут быть непосредственно экстраполированы на соответствующую российскую популяцию.
D	Описания серии случаев либо неконтролируемое исследование, либо мнение эксперта.

Глюкокортикоиды (ГК) более полувека применяются в медицине, это самые мощные из существующих противовоспалительных лекарственных средств. Наиболее широкое распространение ГК получили в эндокринологии, трансплантологии, онкологии, аллергологии, гематологии, а также при лечении болезней почек, кишечника, печени, глаз, кожи и особенно при лечении ревматических заболеваний и бронхиальной астмы, которые относятся к числу основных показаний для длительной терапии ГК.

Известно, что примерно 1% взрослого населения Великобритании принимает ГК, это число возрастает до 2,4% среди лиц в возрасте 70-79 лет [2]. В России нет, по видимому, эпидемиологических данных по частоте назначения и приему ГК.

Ассоциация между остеопорозом (ОП) и ГК терапией была установлена вскоре после первого применения этих препаратов у людей. Первое популяционное исследование переломов конечностей было проведено J.R.Нооупан с соавт. [3], оно показало, что относительный риск переломов шейки бедра, дистального отдела предплечья, проксимального отдела плеча удваивался в группе больных ревма-

темы и соединительной ткани" под шифром М 81.4 - лекарственный остеопороз.

Клиническая оценка ГК-индуцированного ОП включает необходимость изучения данных анамнеза и факторов риска развития ОП, особенностей и характера течения основного заболевания, по поводу которого назначены ГК, определения прогноза в отношении предстоящей длительности приема препарата и предполагаемой дозы, а также осмотра пациента (следует обратить внимание на снижение роста, которое может быть связано с компрессионными переломами позвоночника, грудной кифоз, жалобы на боль в спине, появление чувства "усталости" в спине в положении сидя или стоя). Диагноз может быть подтвержден на основании измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и его отклонения от пика костной массы, при обнаружении характерных изменений на рентгенограммах.

Формулируя диагноз ГК-индуцированный ОП на первое место следует поставить основное заболевание (РА, анкилозирующий спондилоартрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма и др.), дать его классификационную характеристику (степень активности, функциональной недостаточности, стадию заболевания, вовлечение других органов и систем в патологический процесс), затем отразить дозу и длительность приема ГК, наличие менопаузы, величину МПКТ, наличие вертебральных или перифе-

рических переломов в анамнезе.

• При назначении ГК четыре основных фактора: пожилой возраст, предшествующие переломы, указание на переломы в семье, низкая МПКТ, являются основанием для диагноза ОП, включения пациента в группу с высоким риском развития ОП-переломов) и решения вопроса о назначении терапии (уровень доказательности А).

Изменения минеральной плотности кости

Системная терапия ГК приводит к быстрой потере МПКТ. Наиболее выраженное снижение МПКТ наблюдается в первый год, достигая 30% в первые 6 месяцев лечения. Более высокая, по сравнению с физиологической, скорость снижения МПКТ отмечается в течение всего периода лечения [5,6]. В процесс вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная костная ткань [7,8], в связи с чем переломы костей скелета могут быть различной локализации (позвонки, проксимальный отдел бедра, кости таза, предплечья, ребра, трубчатые кости). Доказано, что после прекращения приема системных ГК скорость снижения МПКТ нормализуется, ее потери обратимы [9,10,11].

При проведении мета-анализа, который включал 66 исследований по ГК-индуцированному ОП, показано, что МПК была снижена у пациентов, принимавших системные ГК, и составила 89,4% от нормы в позвоночнике, 88,8% - в шейке бедра, 88,3% - в дистальном отделе предплечья и 92,2% - в средней трети предплечья [11]. Отмечена выраженная корреляция между кумулятивной дозой ГК (общая доза ГК, полученная пациентом за весь период лечения) и уменьшением МПКТ в позвоночнике и проксимальном отделе бедра.

• Низкая МПКТ должна рассматриваться как основной фактор риска ГК-индуцированного ОП. В то же время диагноз ОП может быть заподозрен тогда, когда, несмотря на нормальные или незначительно сниженные значения МПКТ, в анамнезе имеется указание на переломы, полученные при минимальной травме (уровень доказательности А).

Связь между минеральной плотностью кости и риском переломов

Для мужчин и женщин, получающих системные ГК, относительный риск переломов выше, чем в популяции. В мета-анализе, объединившем 7 больших популяционных исследований и включившем 5704 мужчин и 12253 женщин, системная ГК терапия ассоциировалась со значительным повышением риска переломов, независимо от МПКТ. Относительный риск переломов варьировал от 1,62 до 2,09 в зависимости от возраста при сравнении с общей популяцией [12].

Установлено, что ГК-индуцированные переломы возникают при более высоких значениях МПКТ, чем переломы у пациентов с постменопаузальным или сенильным ОП [13]. РКИ доказано, что у получавших системные ГК частота возникновения переломов выше, несмотря на более молодой возраст пациентов и более высокие значения МПК (Т-критерий -1,2) по сравнению с постменопаузальными (Т-критерий от -2,4 до -2,8) [14,15,16,17]. По данным исследования Т.Р. Van Staa с соавт. [18] при одинаковых показателях МПКТ риск развития переломов выше у женщин, принимающих системные ГК в постменопаузе. У этих женщин статистически значимыми предикторами переломов позвоночника являются МПКТ позвоночника (при каждом снижении на 1 стандартное отклонение (SD) относительный риск переломов увеличивается на 85% (95% CI 1,06-3,21), а также суточная доза системных ГК - при увеличении дозы на каждые 10 мг относительный риск увеличивается на 62% (95% CI 1,11-2,36). По сравнению с первичным ОП пациенты с ГК-индуцированным ОП были моложе, имели более высокие показатели МПКТ, но и более высокий риск переломов (5,67, 95% CI 2,57-12,54).

Нет единого мнения в отношении порогового значения МПКТ, при котором необходимо назначение лечебных мероприятий. Так, по мнению экспертов Royal College of Physicians of London рекомендуется использовать значение Т-критерия $-1,5$ SD [19], тогда как Американская Коллегия Ревматологов рекомендует начинать противоостеопоротическую терапию при значении -1 SD [20]. Необходима также оценка других факторов риска развития переломов.

• Назначение ГК ассоциируется со значительным повышением риска переломов шейки бедра и позвоночника (уровень доказательности А).

• ГК-индуцированные переломы возникают при значениях МПКТ более высоких, чем переломы у пациентов с постменопаузальным или сенильным ОП (уровень доказательности А).

Длительность и дозы системной ГК-терапии

Большинство исследований [8,18,21,22,23,24], посвященных изучению потери костной ткани, проводились с участием пациентов, получавших системные ГК по крайней мере в течение 6 месяцев. Однако установлено, что прием системных ГК в течение 3 месяцев также может повышать риск переломов.

Наибольший риск развития переломов имеют больные, принимающие системные ГК в дозе 7,5 мг/сут и более в эквиваленте к преднизолону. В последнее время получены доказательства того, что прием меньших доз преднизолона (2,5-7,5 мг/сут) также сопровождается высоким риском развития переломов. Отмечается дозозависимость, т.е., чем выше доза препарата, тем больше риск развития переломов. Ретроспективное когортное исследование, проведенное в Великобритании, в основу которого легли данные United Kingdom's General Practice Research Database, позволило сравнить 244 235 пациентов, получавших ГК, с 244 235 лицами контрольной группы, подобранными по возрасту, полу и типу работы. Относительный риск перелома шейки бедра по сравнению с контролем при дозе преднизолона $< 2,5$ мг/сут составил 0,99 (CI 0,82-1,2), дозе 2,5-7,5 мг/сут - 1,77 (CI 1,55-2,02), дозе 7,5 мг/сут и более - 2,27 (CI 1,94-2,66). Для переломов позвоночника эти цифры составили 1,55 (CI 1,2-2,01), 2,59 (CI 2,16-3,10) и 5,18 (CI 4,25-6,31), соответственно [2]. Результаты мета-анализа 66 работ по изучению МПК и 23 работ по исследованию риска возникновения переломов у пациентов, длительно (более трех месяцев) получавших системные ГК в дозе > 5 мг/сут подтвердили факт снижения МПКТ и увеличения риска развития переломов [8].

Увеличение риска переломов даже при приеме 2,5 - 7,5 мг/сут указывает на то, что не существует "безопасной" дозы системных ГК [10]. Это подчеркивает необходимость оценки факторов риска переломов у всех пациентов, принимающих системные ГК.

Влияние коротких курсов, периодического приема системных ГК менее изучено. Для таких больных должны быть оценены необходимость проведения профилактики потерь костной ткани и риск возникновения переломов.

• Назначение системных ГК продолжительностью более 3 месяцев приводит к снижению МПКТ и значительному повышению риска переломов позвоночника и шейки бедра (уровень доказательности А).

• "Скорость" потери резко увеличивается в первые месяцы приема препарата. Не существует "безопасной" дозы ГК (уровень доказательности В).

• Применение высоких доз ГК и большая продолжительность терапии низкими дозами может привести к значительному дефициту МПКТ (уровень доказательности А).

• Для оценки риска развития переломов пациентам, принимающим ГК (более 3-х месяцев) рекомендуется измерение МПКТ с использованием 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (уровень доказательности В).

• Прием системных ГК в дозе 7,5 мг/сут и более продолжительностью свыше 3 месяцев требует применения профи-

лактических и лечебных мероприятий (уровень доказательности А).

• Прием системных ГК в дозе менее 7,5 мг/сут свыше 3 месяцев требует наблюдения и обследования для решения вопроса о необходимости проведения профилактических и лечебных мероприятий (оценка факторов риска, рентген позвоночника, денситометрия) (уровень доказательности В).

Ингаляционные ГК

В связи с возрастающим использованием ингаляционных ГК и назначением их на длительный срок важно знать о возможном эффекте этих препаратов на костную ткань. Ингаляционные ГК оказывают менее выраженный эффект на МПК по сравнению с системными ГК, поэтому их назначение предпочтительнее.

По данным Cochrane Review [25], опубликованного в 2001г, у больных астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) прием ингаляционных ГК в дозах до 2200 мкг беклометазона дипропионата или будесонида, 1100 мкг флутиказона пропionato в течение 2-3 лет не приводит к снижению МПКТ и увеличению риска переломов. При приеме высоких доз отмечается изменение маркеров костного обмена, но не снижение МПКТ и не риска переломов. Указывается на необходимость длительных проспективных исследований для оценки эффекта обычных и высоких доз ингаляционных ГК.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 912 больных (средний возраст 52 года) с ХОБЛ легкой степени тяжести, получавших будесонид Turbuhaler 400 мкг или плацебо 2 раза в день, значимых отличий МПКТ в основной и контрольной группах через 6, 12, 24 и 36 мес лечения не выявлено. В группе лечения зарегистрировано небольшое, но статистически значимое изменение остеокальцина. Новые переломы грудного и поясничного отделов позвоночника развились у 5 больных основной группы и у 3 пациентов контрольной (p=0.50) [26].

В результаты работ (одномоментные, случай-контроль), доказывающих негативное влияние ингаляционных ГК на МПКТ и переломы, вмешиваются влияния основного заболевания, предшествующий прием системных ГК, использование коротких курсов системных ГК при обострениях.

По данным S.Suissa с соавт. [27], которые провели популяционное исследование с использованием метода случай-контроль у пациентов, средний возраст которых составил 81 год, частота переломов верхних конечностей возрастала на 12 % с каждым увеличением дозы ингаляционных ГК на 1000 мкг/сут. Относительный риск переломов шейки бедра увеличивался на 61 % только при использовании дозы свыше 2000 мкг/сут.

Аналогичное популяционное исследование с использованием метода случай-контроль (16341 случаев переломов шейки бедра, 28889 лиц контрольной группы того же возраста и пола, средний возраст 79 лет) было проведено R.V. Hubbard с соавт. [28] у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Применение ингаляционных ГК сопровождалось небольшим дозозависимым увеличением относительного риска переломов шейки бедра на 26 %. По признанию авторов, они не обладали информацией о респираторной функции, степени физической активности, предшествующей терапии системными ГК и не исключали, что эти факторы могли повлиять на полученные результаты.

В 2001г в популяционном ретроспективном когортном исследовании пациентов T.P. Van Staa с соавт. [29] сравнили относительный риск переломов у 170818 больных, получавших ингаляционные ГК, 108 786 пациентов, принимавших только бронхорасширяющие препараты, и 170 818 лиц контрольной группы (средний возраст 45-49 лет). Относительный риск переломов позвоночника, шейки бедра и переломов другой локализации в трех вышеуказанных группах составил 1,51, 1,22 и 1,15 соответственно, т.е. отсутствовала разница между группами больных, получавшими

ингаляционные ГК и только бронхорасширяющие препараты. По заключению авторов исследования больные, получавшие ингаляционные ГК, имеют больший риск развития переломов, но он может быть связан с влиянием основного заболевания - бронхиальной астмы. Эти предположения были подтверждены в исследовании такого же дизайна у детей 4-17 лет. Оказалось, что негативное влияние ингаляционных ГК, нарастающее с используемой дозой, исчезало при учете в статистическом анализе параметров тяжести заболевания [30].

• Негативное влияние длительного (3 года) использования ингаляционных ГК на МПКТ и риск возникновения переломов не доказано. Необходимость проведения профилактики ОП у больных, получающих ингаляционные ГК, также не доказана (уровень доказательности С).

Профилактика и образ жизни при ГК-ОП

Профилактика ОП, индуцированного приемом ГК, направлена, в первую очередь, на рациональное лечение основного заболевания. Основной задачей профилактики является улучшение качества жизни пациентов и предотвращение риска переломов костей скелета.

При ГК-ОП термин "профилактика" обозначает предотвращение потерь МПКТ у пациентов с остеопенией или нормальными значениями МПКТ, начинающих терапию ГК (первичная профилактика). Предотвращение дальнейшей костной потери и переломов у пациентов с низкой МПК и/или наличием переломов в анамнезе на фоне проводимой терапии ГК следует рассматривать как вторичную профилактику ОП или лечение.

Исследований по влиянию образа жизни или его изменения на течение ГК-индуцированного ОП недостаточно, однако установлено, что дефицит потребления кальция и витамина D, высокое содержание фосфатов и поваренной соли в продуктах питания, курение и злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, обусловленный заболеванием, дефицит массы тела способствуют прогрессированию потери МПКТ.

Особого внимания в плане профилактики возникновения переломов у больных ОП, в том числе индуцированным приемом ГК, заслуживает оценка риска нарушения равновесия и падений. В связи с этим рекомендуется проводить контролируемую терапию с использованием снотворных и седативных препаратов, своевременно назначать лечение гипертонии и аритмии, регулярно осуществлять коррекцию зрения, обращать внимание на создание удобных условий проживания (гладкий, но не скользкий пол, наличие поручней), использовать дополнительные средства (палка, костыли) для устойчивости при ходьбе.

Универсальный подход к профилактике ОП связан с нормализацией обмена кальция в организме.

• Для предупреждения потери МПКТ необходимо: снижение и использование минимальных доз ГК, при возможности отмена препарата, использование других форм введения (ингаляционно, внутрисуставно или периартикулярно) (уровень доказательности А).

• Необходимы оценка риска падений и рекомендация мероприятий по профилактике падений лицам, которые им подвержены. Рекомендуется сбалансированная диета с достаточным потреблением кальция, адекватная физическая нагрузка, исключение курения и алкоголя (уровень доказательности С).

• Лицам с высоким риском развития ОП (пациентам старше 65 лет, или имеющим переломы в анамнезе) одновременно с назначением ГК должно быть рекомендовано профилактическое лечение (уровень доказательности А).

• Отклонение от пика костной массы более чем на -1,5 стандартных отклонения является основанием для назначения профилактического лечения ОП (уровень доказательности В).

Доказана эффективность различных агентов для профилактики и лечения ГК-ОП, однако уровень доказательности их противопереломной активности ниже, чем при постменопаузальном ОП.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты – единственная терапия с доказанной эффективностью снижения переломов позвоночника при ГК-ОП [31]. В нашей стране применяется алендронат (фосамакс) из группы амино-бисфосфона, за рубежом также эtidронат и ризедронат.

Алендронат (фосамакс)

Алендронат является препаратом первой линии профилактики и лечения ГК-ОП. Назначение алендроната в дозе 5 и 10 мг/сут по сравнению с плацебо позволило увеличить МПКТ позвоночника, большого вертела и шейки бедра [32,33,34]. Препарат эффективен при назначении женщинам как до, так и после наступления менопаузы, а также мужчинам. Алендронат оказался эффективен при профилактике и лечении ГК-ОП, позволил снизить риск возникновения переломов позвоночника [34].

Принципиальные доказательства эффективности алендроната в дозе 5-10 мг/сут получены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором мужчины и женщины (n=477) с вновь назначенными системными ГК (34%) либо с системной ГК-терапией, продолжающейся более 4 месяцев (66%), находились под наблюдением более 48 недель. Все пациенты получали дополнительно 1000 мг/сут кальция и 250-500 МЕ витамина D. Значение МПК в поясничном отделе позвоночника увеличилось на 2,1% и 2,95% соответственно в группах, получавших 5 и 10 мг алендроната, и уменьшилось на 0,4% в группе плацебо. Похожие изменения были продемонстрированы в шейке бедра. Положительные эффекты лечения на МПКТ были статистически достоверны. Отмечено, что в группе алендроната новых переломов позвоночника за период наблюдения возникло меньше, чем в группе плацебо: 2,3% и 3,7% соответственно, однако эти различия статистически недостоверны [33]. Последующие 12 мес наблюдения за 208 пациентами продемонстрировали эффективность терапии алендронатом в течение второго года. Через 2 года наблюдения МПКТ в поясничном отделе позвоночника увеличилась на 2,8%, 3,8%, 3,7% соответственно в группах, принимавших 5, 10 мг 2 года и 2,5 мг в первый год и 10 мг во второй. В группе плацебо потеря МПКТ составила -0,8% [34]. Доказано значительное уменьшение числа новых переломов позвоночника в группе алендроната (0,7%) по сравнению с группой плацебо (6,8%; $p = 0,026$).

В 2003 г в рандомизированном, многоцентровом открытом сравнительном исследовании [35] эффективности алендроната, кальцитриола и эргокальциферола (на фоне приема Са-карбоната всеми пациентами в дозе 600мг/сут) находились 134 женщины и 61 мужчина в течение двух лет с целью изучения первичной и вторичной профилактики ГК-ОП. Авторами доказано, что у пациентов, принимавших алендронат 10мг/сут МПКТ позвоночника увеличилась на 5,9% по сравнению с пациентами, принимавшими кальцитриол по 0,5-0,75 мкг/сут (-0,7%) и эргокальциферол по 30 000 ед в неделю (-0,5%), $p < 0,001$. В шейке бедра через два года МПКТ увеличилась на +0,9% в группе терапии алендронатом, уменьшилась на -3,2% в группе эргокальциферола и на -2,2% в группе кальцитриола. За два года наблюдения не развилось новых переломов позвонков в группе алендроната (0 из 64 человек). У 6 из 66 больных в группе кальцитриола и у 1 из 61 в группе эргокальциферола возникли новые переломы, однако различия статистически недостоверны.

В новом рандомизированном контролируемом исследовании Е.М. Lau с соавт. [36] подтверждена эффективность алендроната по сравнению с плацебо у пациентов, получающих ингаляционные ГК в дозе от 800 до 1600мг/сут. До-

полнительно все пациенты принимали кальция карбонат 500мг/сут. Динамика МПКТ позвоночника в группе алендроната составила +2,99%, в группе плацебо -0,8%, $p < 0,001$. МПКТ в шейке бедра составила +0,97% и +0,51% соответственно, $p < 0,05$.

• Алендронат (фосамакс) является первой линией терапии для первичной и вторичной профилактики, а также лечения ГК-ОП (уровень доказательности А).

• Алендронат (фосамакс) в дозе 5-10 мг/сут увеличивает МПКТ позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих системные ГК (уровень доказательности А); снижает риск переломов позвоночника у женщин в постменопаузе, принимающих системные ГК (уровень доказательности В).

Кальцитонин лосося (миакальцик)

Кальцитонин лосося (миакальцик) – препарат с доказанной эффективностью в отношении увеличения МПКТ в исследованиях по первичной профилактике [37,38,39], по вторичной профилактике и лечению ОП [40,41,42]. Используются парентеральная и интраназальная формы кальцитонина лосося [42,44,45].

На основании 9 рандомизированных клинических испытаний А. Стэплеу и соавт. [44] провели мета-анализ, показавший эффективность кальцитонина лосося в профилактике и терапии больных с ГК-ОП. Это исследование включало 221 больного, получавшего кальцитонин, и 220 – плацебо. В течение первого года терапии кальцитонин предупреждал потерю костной ткани в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо (разница 3%). В шейке бедра значительных изменений МПКТ не было выявлено. Терапевтический эффект кальцитонина был более выражен у пациентов, принимавших системные ГК свыше 3 месяцев, по сравнению с больными, которым препарат был назначен профилактически (1%). Не было выявлено значимого снижения частоты переломов позвоночника и периферического скелета.

Кальцитонин лосося оказывает выраженный обезболивающий эффект, что позволяет назначать его в острых ситуациях, связанных с переломами. Это было продемонстрировано в исследованиях парентеральной [45,46] и интраназальной [47,48] форм кальцитонина лосося. Снижение индекса боли по сравнению с плацебо зарегистрировано на 3 день приема, на 7-10 день пациенты отмечали значительное улучшение, этот эффект сохранялся в течение 28 дней лечения (продолжительность наиболее длительного исследования).

• Кальцитонин лосося (миакальцик в суточной дозе 100 МЕ парентерально, 200 МЕ интраназально) эффективен при первичной и вторичной профилактике, а также лечении ГК-ОП (уровень доказательности А).

• Кальцитонин лосося увеличивает МПКТ в позвоночнике (уровень доказательности А); у лиц, получающих системные ГК, не найдено доказательств влияния кальцитонина лосося на МПКТ шейки бедра и снижение риска возникновения переломов позвоночника (уровень доказательности В).

• Кальцитонин лосося оказывает обезболивающий эффект при переломах позвоночника (уровень доказательности А).

Кальций

Прием препаратов кальция в качестве монотерапии не оказывает положительного влияния на МПКТ [49]. В большинстве исследований такая терапия выступает в качестве контроля и не приводит к положительным результатам, на ее фоне отмечается снижение МПКТ.

Кальций и витамин D

Эффективность различных препаратов витамина D в сочетании с кальцием при первичной профилактике ГК-ОП доказана в серии рандомизированных исследований. По данным мета-анализа Cochrane Review комбинация этих препаратов должна назначаться всем больным, начавшим прием системных ГК [49]. Комбинация этих препаратов

используется также при лечении алендронатом и кальцитонином лососа. Основными источниками витамина D и кальция являются продукты питания и препараты кальция, среди которых предпочтительнее отдается карбонату кальция, но может назначаться также цитрат, лактат кальция.

Рекомендуемая при ГК-ОП суточная доза витамина D составляет 800 МЕ, а элементарного кальция 1000–1500 мг.

• *Монотерапию препаратами кальция нельзя рекомендовать для первичной и вторичной профилактики, а также лечения ГК-ОП (уровень доказательности В).*

• *Сочетанный прием кальция и витамина D эффективен при первичной профилактике ГК-ОП. Комбинация этих препаратов должна назначаться всем больным, начавшим прием ГК. Доза витамина D должна составлять 800 МЕ/сут, а кальция от 1000 до 1500 мг/сут, в зависимости от возраста (уровень доказательности А).*

Альфакальцидол

Альфакальцидол снижает потерю МПКТ у больных, принимающих системные ГК [50,51,52,53,54,55]. Во время лечения должен проводиться мониторинг уровня кальция в сыворотке крови и функции почек в связи с риском развития гиперкальциемии и ухудшения функции почек.

В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 145 мужчин и женщин, недавно начавших системную ГК терапию по различным медицинским показаниям, J.Y. Reginster и соавт. [50] показали, что лечение альфакальцидолом в дозе 1 мкг\сут в течение 1 года предотвращало снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (процентное значение снижения МПКТ через 12 месяцев лечения 0,39% против 5,67% в контроле, $p=0,02$). Сведения о снижении МПКТ шейки бедра не были представлены.

В другом исследовании P. Lakatos и соавт. [51] показали, что альфакальцидол в дозе 0,25–1,0 мкг\сут предотвращал потерю костной ткани в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра и предплечье по сравнению с кальцием в дозе 500 мг\сут. В исследование была включена 41 женщина с недавно назначенной терапией системными ГК по различным медицинским показаниям. Контроль МПКТ проводился через 12, 24, 36 месяцев.

2-летняя терапия альфакальцидолом в дозе 0,5–1 мкг\сут препятствовала потере костной ткани особенно в поясничном отделе позвоночника у 112 пациентов, перенесших пересадку органов, и у 42 пациентов с РА, получавших системные ГК [53].

В трехлетнем рандомизированном контролируемом исследовании J.D. Ringe и соавт. [52] показали, что использование 1 мкг альфакальцидола и 500мг кальция в сутки более эффективно, чем 1000 МЕ витамина D3 и 500мг кальция у пациентов, длительно принимающих системные ГК. Авторами показано, что альфакальцидол достоверно увеличил МПКТ позвоночника (+2,4%) и шейки бедра (+1,2%) по сравнению с группой контроля (-0,8%, +0,8%, соответственно), способствовал предупреждению возникновения новых переломов позвоночника и невертебральных переломов.

• *Альфакальцидол в дозе 0,5–1,0 мкг\сут эффективен при первичной и вторичной профилактике ГК-ОП, препарат увеличивает МПКТ позвоночника и шейки бедра (уровень доказательности В).*

• *При использовании активных форм витамина D у больных, начавших прием ГК, рекомендовано тщательное мониторирование уровня кальция крови и мочи. При появлении гиперкальциемии и гиперкальциурии доза препаратов должна быть снижена.*

Фториды

Эффект фторидов был исследован во многих рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов, принимающих системные ГК по разным медицинским по-

казаниям [56–62]. В большинстве этих исследований фторид натрия назначался в виде монотерапии, а также в сочетании с кальцием или без него и с витамином D. В двух исследованиях фторид натрия был назначен в комбинации с этидронатом [60] и кальцитриолом [58].

Во всех исследованиях, где проводилась денситометрия, зафиксирован большой прирост МПКТ (до 11%) в позвоночнике после одного или двух лет терапии.

В исследованиях, в которых МПКТ измерялась в шейке бедра и предплечье, не было показано значительного эффекта [56,57,58,59,61].

Должно быть отмечено, что существенное увеличение МПКТ в позвоночнике у женщин в постменопаузе с ГК-ОП не всегда ассоциировалось с уменьшением вертебральных переломов; в некоторых исследованиях отмечалось повышение риска невертебральных переломов [63].

• *Натрия фторид повышает МПКТ у больных, принимающих ГК, но не предотвращает развития новых переломов (уровень доказательности В).*

Паратиреоидный гормон

На фоне терапии паратиреоидным гормоном (ПТГ) в сочетании с заместительной гормональной терапией (ЗГТ) эстрогенами отмечено увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника [64,65,66]. Паратиреоидный гормон оказался эффективен при вторичной профилактике и лечении ГК-ОП.

В исследовании N.E. Lane и соавт. [66] изучался эффект 1–34 пептида ПТГ в группе женщин в постменопаузе ($n=51$), принимавших эстрогены и системные ГК. Женщины, уже получающие ЗГТ, были рандомизированы в группы лечения ПТГ 400 МЕ/сут подкожно и контрольную. Увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника отмечено через 12 месяцев терапии (+11%, $p<0,001$ по сравнению с контрольной группой). Разница МПКТ шейки бедра была незначима. Определялись маркеры костного ремоделирования. В группе лечения ПТГ отмечено значительное увеличение как маркеров образования, так и резорбции кости (преобладали маркеры образования). В течение 12 месяцев в группе без терапии ПТГ МПКТ позвоночника оставалась стабильной. МПКТ бедра была значительно выше в группе леченных ПТГ, чем в группе с ЗГТ. Маркеры костного метаболизма возвращались к исходному уровню в течение 6 месяцев после прекращения терапии.

• *Паратиреоидный гормон увеличивает МПКТ позвоночника у больных, длительно принимающих системные ГК (уровень доказательности С).*

Заместительная гормональная терапия

Исследований по сравнительной оценке эффективности ЗГТ при ГК-ОП недостаточно.

Эффекты тестостерона были исследованы I.R. Reid и соавт. в группе из 15 мужчин, страдающих астмой и принимающих системные ГК длительно [67]. Они были рандомизированы в группу терапии тестостероном и группу без лечения. Значительный положительный эффект на МПКТ поясничного отдела позвоночника наблюдался в группе больных, получавших тестостерон, прирост МПКТ составил +5% против отсутствия изменений в группе контроля ($p < 0,05$). Эффекта лечения в отношении МПКТ шейки бедра не наблюдалось.

G.M.Hall и соавт. представили данные рандомизированного контролируемого исследования с применением трансдермального эстрадиола 50 мг\сут и орального норэтистерона 1 мг\сут в течение 12 дней каждого 28-дневного цикла в сравнении с кальцием 400 мг\сут в группе женщин в постменопаузе с РА, 42 из которых (21%) получали системные ГК [68]. В подгруппе пациенток, получавших системные ГК, прирост МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедра составил 3,75% и 1,62% соответственно,

по сравнению с $-0,85\%$ и $+1,12\%$ у больных, принимавших кальций. Разница между группами по МПКТ в позвоночнике была статистически значима через 24 месяца терапии) ($p < 0,05$).

В другом исследовании G.M. Coombes и соавт. изучали влияние 2,5 мг/сут тиболона у 37 женщин с РА в постменопаузе, все они получали длительную системную ГК терапию [69]. После 24 месяцев лечения значительный положительный эффект отмечался в позвоночнике (прирост МПКТ составил 4% по сравнению с плацебо $p < 0,01$) и бедре (прирост 4,2% по сравнению с плацебо, $p < 0,02$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бащинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. Учебное пособие для врачей и организаторов здравоохранения. Медиа Сфера, М., 2004, 46-47.
2. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L. et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q. J. Med.*, 2000, 93, 105-111
3. Hooyman J.R., Melton L.J., Nelson A.M. et al. Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthr. Rheum.*, 1984, 27, 12, 1353-1361
4. Cooper C., Coupland C., Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 49-52
5. Gennari C., Imbimbo B. Effects of prednisone and deflazacort on vertebral bone mass. *Calcif. Tiss. Int.*, 1985, 37, 592-593
6. Lukert B.P., Johnson B.E., Robinson R.G. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 1063-1069
7. Rizzato G., Tosi G., Schiraldi G. et al. Bone protection with salmon calcitonin (sCT) in the long-term steroid therapy of chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis*, 1988, 5, 99-103
8. Laan R.F.J.M., Buijs W.C.A.M., van Erning L.J.T.O. et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif. Tiss. Int.*, 1993, 52, 5-9
9. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 2002, 13, 777-787
10. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 2000, 15, 993-1000
11. Laan R.F.J.M., van Riel P.L.C.M., van de Putte L.B.A. et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis - a randomized, controlled study. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, 963-968
12. Johnell O., de Laet C., Johansson H. et al. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. *Osteoporos. Int.*, 2002, 13, (suppl 1), S14
13. Luengo M., Picado C., Delrio L. et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis - a comparative study. *Thorax*, 1991, 46, 803-806
14. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 1999, 282, 1344-1352
15. Reginster J.Y., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 2000, 11, 83-91
16. Wallach S., Cohen S., Reid D.M. et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif. Tiss. Int.*, 2000, 67, 277-285.
17. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 333-340
18. van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48(11), 3224-3229
19. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Royal College of Physicians of London, 2002, //www.rcplondon.ac.uk
20. American College of Rheumatology. Task force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 1791-1801
21. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for the prevention and treatment. Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. London, 2003
22. Gotsche P.C., Johansen H.K. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue I, 2004
23. Criswell L.A., Saag K.G., Sems K.M. et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue I, 2004
24. Adachi J.D., Olszynski W.P., Hanley D.A. et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2000, 29(4), 228-251
25. Jones A., Fay J.K., Burret M. al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Library, Issue I, 2004
26. Johnell O., Pauwels R., Lofdahl C.G. et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur. Respir. J.*, 2002, 19(6), 1058-1063.
27. Suissa S., Baltean M., Kremer R. et al. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 169, 83-88
28. Hubbard R.B., Smith P., Smeeth L. et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture. A population-based case-control study. *Am. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 166, 1563-1566.
29. van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C.. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 2001, 16, 581-588
30. van Staa T.P., Bishop N., Leufkens H.G. et al. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos. Int.*, 2004, 21 [Epub ahead of print]
31. Homik J., Cranney A., Shea B. et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue I, 2004
32. Gonnelli S., Rottoli P., Cepollaro C. et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif. Tiss. Int.*, 1997, 61, 382-385
33. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 292-299
34. Adachi J.D., Saag K.G., 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. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 202-211
35. Sambrook F.N., Kotowicz M., Nash P. 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), 919-924
 36. Lau E.M., Woo J., Chan Y.H. et al. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy. *Bone*, 2001, 29(6), 506-510
 37. Adachi J.D., Bensen W.G., Bell M.J. et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Br. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 255-259
 38. Healey J.H., Paget S.A., Williams-Russo P. et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif. Tiss. Int.*, 1996, 58-73
 39. Kotaniemi A., Piirainen H., Paimela L. et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 1875-1979
 40. Luengo M., Picado C., Del Rio L. et al. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 104-107
 41. Luengo M., Pons F., Martinez de Osaba M.J. et al. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma. A two year follow up study. *Thorax*, 1994, 49, 1099-1102
 42. Ringe J.D., Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. *J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 33, 35-39
 43. Healey J.H., Paget S.A., Williams-Russo P. et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif. Tiss.*, 1996, 58, 73-80
 44. Cranney A., Welch V., Adachiet J.D. al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004
 45. Lyritis G.P., Tsakalagos N., Magiasis B. et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double, placebo-controlled clinical study. *Calcif. Tiss. Int.*, 1991, 49, 369-372
 46. Gennari C., Chirchiatti S.M., Piolini M. et al. Analgesic activity of salmon and human calcitonin against cancer: a double blind, placebo-controlled clinical study. *Curr. Ther. Res.*, 1985, 38, 298-308
 47. Pontiroli A.E., Pajetta E., Scaglia L. et al. Analgesic effect of intranasal and intramuscular salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a double-blind, double-placebo study. *Aging. Clin. Exp. Res.*, 1994, 6, 459-463
 48. Pun K.K., Chan L.W. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin. Ther.*, 1989, 11, 205-209
 49. Homik J., Suarez-Almazor M.E., Shea B. et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004
 50. Reginster J.Y., Kuntz D., Verdickt W. et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos. M.*, 1999, 9, 75-81
 51. Lakatos P., Nagy Z., Kiss L. et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *J. Rheumatol.*, 2000, 59(suppl 1), 48-52
 52. 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
 53. Dequeker J., Borghs H., van Cleemput J. et al. Transplantation osteoporosis and corticosteroid-induced osteoporosis in autoimmune diseases: experience with alfacalcidol. *Z. Rheumatol.*, 2000, 59(suppl -7)
 54. Yamada H. Long-term effect of la-hydroxyvitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Folia Endocrinol. Jap.*, 1969, 65, 603-614
 55. Dykman T.R., Haralson K.M., Gluck O.S. et al. Effect of oral 1,25-hydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthr. Rheum.*, 1984, 27, 1336-1343
 56. Rickers H., Deding A., Christiansen C. et al. Corticosteroid-induced osteopenia and vitamin D metabolism. Effect of vitamin D2, calcium phosphate and sodium fluoride administration. *Clin. Endocrinol.*, 1932, 16, 409-415
 57. Rizzoli R., Chevalley T., Slosman D. et al. Sodium monofluorophosphate increases vertebral bone mineral density in patients with corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 1995, 5, 39-46
 58. Lippuner K., Haller B., Casez J.P. et al. Effect of disodium monofluorophosphate, calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in patients chronically treated with glucocorticoids: a prospective randomised, double-blind study. *Miner. Electrolyte Metab.*, 1996, 22, 207-213
 59. Guaydier-Souquieres G., Ketzki P.O., Sabatier J.P. et al. In corticosteroid-treated respiratory diseases, monofluorophosphate increases lumbar bone density: a double-masked randomised study. *Osteoporos. Int.*, 1996, 6, 171-177
 60. Lems W.F., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J. et al. Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis? *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56, 357-363
 61. Lems W.F., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J. et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 1997, 7, 575-582
 62. Von Tirpitz C., Klaus J., Bruckel J. et al. Increase of bone mineral density with sodium fluoride in patients with Crohn's disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, 1219-1224
 63. Haguenaer D., Welch V., Shea B. et al. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures; a meta-analysis. *Osteoporos. Int.*, 2000, 11, 727-738
 64. Lane N.E., Sanchez S., Modm G.W. et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled trial. *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, 1, 627-633
 65. Lane N.E., Sanchez S., Genant H.K. et al. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 2000, 11, 434-442
 66. Lane N.E., Sanchez S., Modm G.W. et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis, results of a randomized controlled clinical trial. *J. Bone Miner. Res.*, 2000, 15, 944
 67. Reid J.R., Wattie D.J., Evans M.C. et al. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch.*, 1996, 156, 1173-1177
 68. Hall G.M., Daniels M., Doyle D.V. et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 499-505
 69. Coombes G.M., Bax B.E., Eastell R. et al. Treatment of corticosteroid-induced osteoporosis using Tirodone- a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Bone Miner. Res.*, 2000, 15(suppl 1), S311
 70. Choi W.H.. The effect of 1.25(OH)2D (calcitriol) on glucocorticoid-induced osteoporosis. *J. Bone*, 1999, 14(suppl), 34-39