

Н.М. Шуба<sup>1</sup>О.П. Борткевич<sup>2</sup><sup>1</sup>Київська медична академія  
післядипломної освіти<sup>2</sup>Інститут кардіології, Київ**Ключові слова:**глюкокортикостероїди,  
ревматичні захворювання,  
остеопороз, профілактика,  
лікування.**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ  
ГЛЮКОКОРТИКОЇД-  
ІНДУКОВАНОГО ОСТЕОПОРОЗУ**

**Резюме.** Наведені дані про сучасні методи профілактики і лікування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу у разі ревматичних захворювань. Висвітлені основні методи: дотримання дієти, застосування препаратів кальцію, активних метаболітів вітаміну D, флавоноїдів, кальцитоніну, замісної гормональної терапії, бісфосфонатів тощо. Визначена роль адекватної терапії основного захворювання (в тому числі нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів тощо) для запобігання розвитку вторинних остеопеній у групи пацієнтів ревматологічного профілю. Сформульовані основні принципи лікувально-профілактичних заходів при остеопеніях у хворих, які тривалий час застосовують глюкокортикоїди.

Проблема остеопорозу (ОП), спричиненого прийомом глюкокортикоїдів (ГКС), є досить гострою, особливо у разі захворювань, обумовлених імунopatологією (Димов Д.М., Рамшев К.Н., 1988; Gulko P.S., Mulloy A.L., 1996). Серед них особливу увагу привертають ревматичні захворювання (РЗ) (Деквеккер Д. та співавт., 1989; Hall G.M. et al., 1993; Kalla A.A. et al., 1994; Arriagada M., Arino-viche R., 1997), хвороби з алергічним компонентом, зокрема бронхіальна астма (Mueller M.N., 1976; Головач І.Ю., 1999; Сміян С.І. та співавт., 2000), патологія системи крові, ендокринні порушення (Andersen J. et al., 1986; Олійник В.А. та співавт., 1998).

Відомо, що до розвитку ОП при ревматичних (РЗ) та алергічних захворювань призводять як тривалий прийом ГКС (Hajirousson V.J., Webley M., 1984; Dyckman T.R. et al., 1985; Laan R.F. et al., 1992, 1993), так і запальний процес, який супроводжується збільшенням в організмі прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-6, які стимулюють не лише запалення, а й активність остеокластів і разом сприяють розвитку ОП (Reid D.M. et al., 1982; Kalla A.A. et al., 1994; Насонов Е.Л. і соавт., 1997; Насонов Е.Л., 1998).

Тому призначення протизапальних засобів, особливо ГКС, цитостатиків та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), з одного боку, пригнічує запальний процес через вплив на прозапальні цитокіни, тобто може спричиняти антиостеопоретичний ефект (Gough A. et al., 1993; Насонов Е.Л., 1998), з іншого — ці препарати, особливо через їх катаболічну дію, можуть підсилювати резорбцію кісткової тканини (КТ) (Каймаков А.М. і соавт., 1986; Adashi J.D. et al., 1993; Axelrod L., 1993; Lems W.F. et al., 1995a, 1995b).

Тому коли йдеться про лікування ГКС-індукованого ОП у хворих з хронічними запальними процесами, завжди слід пам'ятати про роль запальних цитокінів у розвитку ОП, а також про системний вплив ГКС на організм людини, в тому числі на кісткову тканину (van der Veen M.J., Bijlsma J.W.J., 1992; Викторов А.П., 2000).

Підходи до терапії ГКС-індукованого ОП повинні базуватися на наступних принципах (Lukert B.P., Raisz L.G., 1990; Meunier P.J., 1993; Keen R.W., Spector T.D., 1995; Нейко Є.М. та співавт., 1999):

1. Етіологічний (лікування основного захворювання, на тлі якого виникла необхідність застосування ГКС та розвинувся ОП).
2. Патогенетичний (медикаментозна терапія ОП).
3. Симптоматичний (насамперед коригування больового синдрому).
4. Допоміжні методи — дієта, фізіотерапія, лікувальна фізкультура, масаж, бальнеотерапія.

**I. ЕТИОТРОПНА ТЕРАПІЯ ОП**

Виходячи з наведеного вище, в профілактиці ОП у хворих з РЗ важливу роль відіграють наступні принципи:

1. Адекватна ефективна протизапальна терапія (в тому числі ГКС, НПЗП, цитостатиками тощо), оптимальний термін її застосування.
2. У разі можливості застосування локальної терапії ГКС (внутрішньосуглобово за наявності ревматоїдного артриту (РА) та інших РЗ суглобів та інгаляційно у разі бронхіальної астми).
3. Безпечність засобів, відсутність катаболічної дії та наявність протекторна дія на хрящ та ін.

У цьому аспекті особливо важливим є вибір НПЗП. Останнім часом перевагу надають селективним інгібіторам циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), які мають виражену протизапальну дію та відрізняються високою безпечністю (Коваленко В.Н., Шолохова Л.Б., 2000). Вибір цих препаратів обумовлений не лише мінімальним впливом на травний тракт, але й відсутністю негативної дії на метаболізм хрящової та КТ.

Крім того, встановлено, що деякі з них (німесулід) відновлюють активність рецепторів ГКС синовіальних фібробластів людини і запобігають дегградації хряща, тобто виявляють анаболічну дію (Bennett A., 1996).

4. Застосування за показаннями пульс-терапії у разі системних захворювань сполучної тканини (Соловьев С.А. і соавт., 1989).

5. Переважне використання ГКС з мінімальною побічною дією (метилпреднізолон).

6. Застосування препаратів з цитопротекторною дією (антиоксиданти, зокрема вітаміни) (табл. 1).

Таблиця 1

Роль вітамінів в оптимізації схем лікування хворих з РЗ суглобів	
Вітаміни	Дія
Аскорбінова кислота	Посилює синтез ГКС в організмі; зменшує проникність судин; бере участь в утворенні основної речовини сполучної тканини; підвищує антигіалуронидазну активність
Біофлавоноїди	Ущільнюють стінку судин (зокрема капілярів) та зменшують її проникність
Ніацин (вітамін В <sub>3</sub> )	Бере участь у клітинних окислювально-відновних реакціях; покращує капілярний кровообіг; нормалізує секреторну функцію шлунка
Вітамін D	Регулює вміст кальцію та фосфору в крові; бере участь в мінералізації кісток
Токоферолі (вітамін E)	Запобігають окисненню ненасичених жирних кислот в ліпідах; впливають на біосинтез ферментів; покращують функції судинної та нервової системи

Наведені в табл. 1 дані — це далеко не повний перелік властивостей вітамінів. Спектр їхньої дії набагато ширший.

## II. ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ОП

Останнім часом для патогенетично обґрунтованих профілактики та лікування ГКС-індукованого ОП використовують дві основні групи препаратів: що стимулюють утворення кістки та інгібують її резорбцію (антирезорбенти) (Поворознюк В.В., 1996). Крім того, окремо виділяють комбіновану терапію та експериментальні препарати (Насонов Е.Л. і соавт., 1997).

### Антиостеопоретичні препарати

1. Препарати, які стимулюють утворення кістки

• Похідні фтору (натрію фторид, монофлюорофосфат)

- Анаболічні стероїди
- Іприфлавіон
- Оссеїн-гідроксиапатит
- Пептид (1–34) ПТГ
- Простагландин E<sub>2</sub>
- Соматотропний гормон.

2. Препарати, які інгібують резорбцію кістки (антирезорбенти)

- Кальцій
- Вітамін D та його активні метаболіти
- Іприфлавіон
- Тіазидні діуретики
- Оссеїн-гідроксиапатит
- Кальцитонін
- Бісфосфонати (етидронат, клодронат, памідронат, алендронат, тилудронат)

• Анаболічні стероїди (нандролон, станозол, оксандролон тощо)

• Замісна гормональна терапія (ЗГТ) (естрогени, прогестагени, комбіновані препарати тощо).

3. Комбінована терапія.

4. Експериментальні препарати (антагоністи інтегрину, інгібітори протонного насоса, амелін).

Оптимальним для застосування можна вважати такий препарат, який відповідає наступним вимогам:

• підвищує мінеральну щільність КТ (МЩКТ) різних ділянок скелета незалежно від віку хворих (як чоловіків, так і жінок);

• знижує ризик розвитку та частоту переломів кісток скелета (насамперед шийки стегна та компресійних переломів тіл хребців);

• не порушує нормальної структури кісток;

• не призводить до розвитку тяжких побічних ефектів;

• добре переноситься хворими;

• зручне дозування;

• економічна ефективність лікування;

• добре взаємодіє з іншими лікарськими препаратами;

• позитивно впливає на супутню вікову патологію (атеросклероз та ін.).

На метаболізм впливає спосіб життя: рухова активність, харчування, психічний стан та поведінка (табл. 2).

Таблиця 2

### Вплив способу життя на метаболізм КТ

Чинники	Дія
	Фізична активність
Біг підтюпцем, прогулянки, аеробіка*	Сприяють збереженню кісткової маси
Плавання, важка атлетика, волейбол, гімнастика, танці	Сприяють збільшенню кісткової маси
<b>Харчування</b>	
Високий вміст білка	Сприяє зменшенню кісткової маси
Кофеїн	Сприяє втраті кальцію з сечею
Алкоголь	Призводить до втрати кісткової маси
Солі натрію	Призводить до втрати кальцію з сечею
Вуглекислий калій	Гальмує кісткову резорбцію
Фториди	Стимулюють активність остеобластів, можуть спричинювати порушення мінералізації
Солі кальцію	Сприяють збільшенню максимальної величини кісткової маси, гальмують кісткову резорбцію
Вітамін D	Підвищує абсорбцію кальцію в кишечнику, гальмує кісткову резорбцію
<b>Психічний стан та поведінка</b>	
Стрес, депресія, гіподинамія	Сприяють зменшенню кісткової маси
Зловживання палінням	Сприяє зменшенню кісткової маси
Суворі дієти	Сприяє зменшенню кісткової маси

\* Більше ніж 1 год на добу зменшує кісткову масу у жінок.

Універсальним підходом до профілактики ГКС-індукованого ОП є **відновлення порушеного кальцієвого балансу**, а саме підвищення всмоктування кальцію в кишечнику та зменшення виведення його з організму (Рожинская Л.Я., 1998). Дієта з підвищеним вмістом кальцію є необхідною складовою комплексу антиостеопоретичних заходів. Джерелом кальцію є молочні продукти (особливо твердий сир, який містить 600–1000 мг кальцію на 100 г продукту, а також плавлений сир і меншою мірою звичайний сир, молоко, сметана), мигдаль, лісові горіхи, грецькі горіхи тощо (табл. 3).

Крім дієти, під час застосування ГКС слід додатково приймати препарати кальцію, які можуть компенсувати його дефіцит (Lindsay R., 1997; Рожинская Л.Я., 1998). У хворих з діагностованим ОП добові дози кальцію, який приймають додатково, повинні складати 1500–2000 мг; з метою профілактики остеопенії у ГКС-лікованих хворих — 1000–1500 мг, причому дози можуть бути різними залежно від низки чинників (Lindsay R., 1997). Найбільш часто застосовують препарати кальцію, наведені в табл. 4.

Таблиця 3

Продукти, які містять кальцій (мг/100 г)			
Молоко, кефір	60–80	Чорнослив	80
Сир	100	Петрушка	245
Сметана	100	Кріп	220
Йогурт	120	Насіння гарбуза	60
Молоко згущене	300	Мигдаль	254
Пудинг	85	Арахіс	70
Халва	200	Лісові горіхи	290
Сир плавлений	300–350	Грецькі горіхи	83
Сир твердий	700–800	Насіння соняшника	100
Риба	20–40	Квасоля	40
М'ясо	10	Маслини	77
Кури	20	Селера	240
Ікра натуральна	260	Горох	80
Печінка	10–20	Крупа вівсяна	60
Ковбаса	20–40	Крупа манна	20
Яйця	50	Крупа гречана	50
Рис	25	Сардини з кістками (консерви: шпроти, кілька в томаті тощо)	300–350
Цибуля зелена	120		
Урюк	160		
Родзинки	80		

Таблиця 4

Вміст елементарного кальцію в деяких солях кальцію (мг/1000 мг солі)	
Сіль кальцію	Вміст елементарного кальцію
Гліцерофосфат	191
Глюконат	90
Карбонат	400
Лактат	130
Хлорид	270
Цитрат	211

Важливу роль в ефективності кальцієвих препаратів відіграє їх біодоступність (табл. 5).

Таблиця 5

Біодоступність препаратів кальцію	
Препарат	Біодоступність, %
Кальцію хлорид	0,1
Кальцію глюконат	9
Кальцію гліцерофосфат	19
Кальцію фосфат	30
Кальцію карбонат	24
Кальцію лактат	86
Кальцію цитрат	94

Відомо, що вночі прискорюється втрата мінеральних компонентів кісткою (циркадне прискорення резорбтивних процесів в кістці). Таким чином, більш ефективним є вечірній прийом препаратів кальцію (Нейко Є.М. та співавт., 1999), що може запобігти його прискореній втраті у другій половині ночі, особливо у разі зниженої кількості (чи відсутності) кальцію в кишечнику.

Сприяють засвоєнню кальцію лактоза, лимонна кислота, білки, фосфор, магній. Погіршують засвоєння кальцію надмірна кількість жирів, дефіцит білків, голодування, вегетаріанство, дефіцит магнію, фосфору та вітаміну D, продукти, багаті на щавелеву кислоту (щавель, ревіль, шпинат, шоколад тощо), захворювання травного тракту (гастрит, ентерит, коліт, пептична виразка), захворювання підшлункової залози (цукровий діабет, панкреатит), хвороби жовчного міхура та жовчних шляхів, щитовидної залози (тиреотоксикоз, тиреоїдит), гінекологічні захворювання, особливо обумовлені ендокринною патологією, деякі препарати, особливо ГКС (преднізолон, бетаметазон, дексаметазон), левотироксин натрій та ін. (табл. 6).

Таблиця 6

Добові дози кальцію у хворих, яким призначали ГКС, у разі загрози розвитку остеопенії

Контингент	Добова доза кальцію, мг
Діти віком 1–10 років	0,6–0,8
11–18 років	1,2–1,5
Дорослі	
а) чоловіки	1–1,5
б) жінки	1,5–2
які отримують естрогени	1–1,2
які отримують вітамін D	0,8–1,2

Слід пам'ятати, що підвищене вживання кальцію спричинює ризик розвитку сечокам'яної хвороби (Рожинская Л.Я., 1998), який корелює з підвищенням дози препарату, особливо у разі застосування більш як 2000 мг за добу. Практичні лікарі мають рекомендувати таким пацієнтам вживання більшої кількості рідини (1,2–1,5 л/добу).

Вітамін D та його активні метаболіти відіграють важливу роль у регуляції кишкової абсорбції кальцію (DeLuca H., 1990). Застосування вітаміну D сприяє зменшенню втрати кісткової маси (Schacht E., 1997; Нейко Є.М., Головач І.Ю., 2000), що зумовлено його наступними властивостями:

1) гальмування кісткової резорбції за рахунок посилення абсорбції кальцію у травному тракті, пригнічення проліферації паратиреоїдних клітин;

2) покращання якості кістки за рахунок пригнічення перфорації трабекулярних пластинок, посилення репарації кісток, синтезу кісткового матриксу та посилення синтезу факторів росту;

3) опосередковані ефекти — збільшення м'язової сили, рухливості суглобів, нервово-м'язової провідності, пригнічення синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-12, інтерферон- $\gamma$ ).

У клінічній практиці останнім часом використовують переважно синтетичні похідні вітаміну D. Препарати цієї групи добре переносяться хворими, рідко спостерігаються гіперкальціємія та гіперкальціурія. Добові дози препарату складають 0,25–0,5 мкг у разі його застосування з метою профілактики ГКС-індукованого ОП та 0,75–1 мкг при вірогідному ОП (Нейко Є.М. та співавт., 1999).

Механізм дії **тіазидів** до кінця не з'ясований, але відомо, що вони у разі тривалого застосування (наприклад, як сечогінні при серцевій недостатності) спричинюють вірогідне підвищення МЩКТ (Франке Ю., Рунге Г., 1995).

Одним з напрямків медикаментозної терапії ГКС-індукованого ОП є ЗГТ естрогенами, гестагенами чи комбінованими препаратами, а також андрогенами (Вуон J.P. et al., 1995; Compston J.E. et al., 1997; Сметник В.П. и соавт., 1999).

### ВПЛИВ ЕСТРОГЕНІВ НА КТ

- Сприяють абсорбції кальцію в кишечнику, підвищуючи чутливість до вітаміну D

- Стимулюють клітинний та гуморальний імунітет

- Виявляють антирезорбтивну дію (впливають на процеси активації остеокластів)

- Стимулюють ендохондральну осифікацію хрящової тканини, діючи безпосередньо на рецептори хондроцитів

- Стимулюють виділення остеобластами остеокластгальмуючих факторів
- Знижують активність паратиреоїдного гормону та чутливість до нього клітин КТ
- Стимулюють синтез і секрецію кальцитоніну
- Модулюють активність і синтез цитокинів (особливо ІЛ-6), стимулюють синтез інсуліноподібного фактора росту та трансформуючого фактора росту-β.

При РЗ важливі також опосередковані ефекти естрогенів, зокрема кардіопротекторні (табл. 7).

Таблиця 7

Кардіопротекторні ефекти естрогенів

Метаболізм	Судинна стінка	Системні ефекти
Холестерин-ЛПВЩ*	↑	Ендотеліни ↓
Холестерин-ЛПНЩ**	↓	Оксид азоту ↑
ЛПДНЩ***	↓	Тромбоксан А2 ↓
Тригліцериди	↓	Простациклін (↑)
Інсулін	↓	Блокада ↑
Фактори згортання крові	↓	кальцієвих каналів
Фібриноліз	↓	
Антикоагулянтні фактори	(↑)	

\* ЛПВЩ — ліпопротеїди високої щільності, \*\* ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності, \*\*\* ЛПДНЩ — ліпопротеїди дуже низької щільності.

Препарати, які здебільшого використовують при проведенні ЗГТ, наведені в табл. 8.

Таблиця 8

Препарати, які найбільш часто використовують при проведенні ЗГТ

Препарат	Доза, мг/добу
<b>ЕСТРОГЕНИ</b>	
Естрадіолу валерат	2
17β-естрадіол	1–2
Кон'югований естроген	0,625
Естрадіоловий імплант (6 міс)	50
Естрадіоловий крем	1,5–3
Трансдермальний естрадіол	0,05
Етинілестрадіол	0,025
Естрон сульфат	1,25
<b>ІНШІ</b>	
Тиболон	2,5
<b>ПРЕПАРАТИ ПРОГЕСТЕРОНУ</b> (призначають на 12–14 днів, кожні 28 діб на фоні прийому естрогенів)	
Норепістерон	0,7
Медроксипрогестерону ацетат	5–10
Дидрогестерон	10
Мегестрол	80

Серед естрогенів найбільш часто використовують естрадіолу валерат 20 мг, естрадіолу сульфат, естрадіол гель (трансдермально) 0,05–0,1, що відповідає 1 мг естрадіолу (добова доза), причому останній особливо ефективний у жінок з гіперкоагуляційним синдромом на фоні РА, системно-го червоного вовчак та інших РЗ.

Протипоказання до призначення естрогенів: рак молочної залози чи ендометрія в анамнезі, гострі захворювання печінки, порфірії, естроген-залежні пухлини у разі їх наявності. Підвищення рівня тригліцеридів у крові є також протипоказанням до пероральної ЗГТ, навіть у разі нормально-го рівня холестерину, тоді як для трансдермальної — ні.

Усім жінкам в постменопаузальний період, які приймають ГКС, слід проводити ЗГТ для профілактики і лікування ОП протягом 5–7 років за відсутності протипоказань.

До препаратів групи гестагенів відносять: цикло-прогінову (1–2 мг естрадіолу валерату + 0,5 мг норгестрелу), клімонорм (2 мг естрадіолу валерату + 0,15 мг левоноргестрелу), клімен (2 мг естрадіолу валерату + 1 мг ципротерону ацетату), дивіну (1–2 мг естрадіолу ацетату + 10 мг медрокси-прогестерону), в тому числі імплантаційні форми (норплант, мірен) тощо.

До гормонів, які позитивно впливають на КТ, відносять також андрогени, що підвищують мінеральну масу кістки, діючи безпосередньо на рецептори кісткових клітин та стимулюючи біосинтез білка в остеобластах, сприяючи включенню кальцію, фосфору. Тому чоловікам з недостатністю гонад (а у деяких випадках і жінкам) можна рекомендувати ЗГТ андрогенами (тестостерону пропіонат внутрішньом'язово 100–200 мг 1 раз в 2–4 тиж, тестенат тощо).

Денситометричний контроль при проведенні ЗГТ необхідно здійснювати кожні 3 міс.

До базисних антиостеопоретичних препаратів відноситься синтетичний аналог флавоноїдів — **іприфлавіон**, який помірно стимулює проліферацію фібробластів, гальмує реплікацію клітин — попередників остеокластів (Родионова С.С., 1995). Він діє системно на організм в цілому як потенціюючий ефекти естрогенів препарат, не виявляючи гормональної активності. Препарат призначають у дозі по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу разом з препаратами кальцію та вітаміном D (Коваленко В.Н., Мальцев В.И., 1997; Коваленко В.Н. и соавт., 1998). До протипоказань відносяться загострення виразкової хвороби шлунка чи дванадцятипалої кишки; важкі порушення функції печінки чи нирок; гематологічна патологія; період вагітності.

**Кальцитонін** — ендогенний поліпептид, який також має запобігати втраті кісткової маси, а в достатньо високих дозах підвищує вміст мінеральних речовин у скелеті (Баркова Т.В., 1998). Антирезорбтивний його ефект обумовлений специфічним зв'язуванням з кальцитоніновими рецепторами на остеокластах. Однак характер впливу кальцитоніну на трабекулярну та кортикальну кістки, а також його ефективність у разі остеопенічних станів у хворих на РЗ (особливо на фоні прийому ГКС) у вітчизняній та іноземній літературі до останнього часу вивчений недостатньо.

У медицині використовують природний кальцитонін (препарати кальцитрин, кальцитар) та синтетичні кальцитоніни людини (сибакальцин), вугря (елкатонін) та лосося (міакальцик). Останній препарат широко використовують в Україні в ревматологічній практиці (Коштура І.Д. и соавт., 1995; Нейко Є.М. та співавт., 1999). Призначають кальцитонін у дозі 50–100 МЕ внутрішньом'язово за схемою залежно від ступеня остеопенічних змін (до 5 раз на тиждень) чи по 200–400 МЕ інтраназально.

Відзначається достатньо висока ефективність у лікуванні ОП іприфлавіону та кальцитоніну в комплексі з препаратами кальцію, вітамінами групи D та дієтою у хворих на РЗ (переважно на РА), які постійно приймають ГКС, що підтверджено дослідженнями, проведеними на базі Інституту кардіо-

логії ім. М.Д. Стражеска АМН України, Українсько-го ревматологічного центру (Коваленко В.Н. і соавт., 1997, 1998).

Новий клас препаратів, розроблених для лікування ОП, представлений **бісфосфонатами** — аналогами неорганічного пірофосфату, ендogenous регулятора кісткового метаболізму (Struijs A. et al., 2000). Деякі фармакокінетичні властивості цих препаратів наведені в табл. 9.

Таблиця 9

Деякі фармакокінетичні властивості бісфосфонатів	
Властивості	Коментар
Низька кишкова абсорбція	1–5%
Короткий термін перебування в циркуляції	30–120 хв
Швидке накопичення в КТ	12–24 год
Тривале знаходження в КТ	Роки
Ступінь акумуляції в КТ	20–70%
Ниркова елімінація	50–80%
Відсутність метаболізму препаратів	Низька токсичність

Ефекти бісфосфонатів недостатньо вивчені, але встановлено, що вони інгібують остеокластопосередковану резорбцію кістки. Однак значне гальмування резорбції, яке досягається тривалим застосуванням бісфосфонатів, може призвести до порушення формування кістки з підвищенням її ламкості та ризику переломів (що доведено для етидронату та ін.). До більш потужних бісфосфонатів, зі значним терапевтичним інтервалом між дозами, які пригнічують резорбцію кістки, та дозами, потенційно порушуючими мінералізацію, відносяться алендронат і тилудронат. Алендронат в Україні достатньо широко використовують в клініках різного профілю (по 10 мг на добу вранці разом з препаратами кальцію). Можливі побічні ефекти та ускладнення у разі лікування бісфосфонатами наведені в табл. 10.

Таблиця 10

Побічні ефекти та ускладнення у разі лікування бісфосфонатами	
Побічна дія	Коментар
Ниркова недостатність	У разі швидкої інфузії у високих дозах
Гіпокальціємія	Не має клінічного значення
Шлунково-кишкові	Нудота, блювання, біль у животі, діарея кровотечі (частіше амінібісфосфонати)
Остеомалія	Етидронат, памідронат?
Гострофазові реакції	Амінібісфосфонати
Шкірні реакції	Рідко

Порівняльна характеристика основних антиостеопоретичних препаратів наведена в табл. 11.

### СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПІЯ

На основі нашого досвіду в симптоматичній терапії больового синдрому при ОП ефективними виявилися новокаїнові, тримекаїнові блокади, а також ненаркотичні анальгетики. Особливо показаний для лікування хворих ревматологічного профілю трамадолу гідрохлорид, який дозволяє

значно зменшити (чи повністю усунути) больовий синдром, обумовлений як ОП, так і самим ураженням суглобів (артрит, артралгія) (Коваленко В.Н., Головков Ю.Ж., 1995).

### ВИСНОВКИ

Основними засобами для профілактики та лікування ГКС-індукованого ОП є:

1. Адекватне лікування основного захворювання (РА, системний червоний вовчак тощо), що сприяє зниженню швидкості втрати КТ мінерального компонента паралельно з гальмуванням прогресування аутоімунного запального процесу.

2. Використання якомога нижчих доз ГКС, достатніх для елімінації активності запального процесу, та скорочення тривалості їх використання.

3. Застосування препаратів з незначно вираженим остеопоретичним ефектом (метилпреднізолон та ін.), а також раціональних комбінацій ГКС з НПЗП (особливо інгібіторами ЦОГ-2), базисними препаратами.

4. Зміна способу введення препаратів — у разі ревматичних захворювань суглобів, якщо можливо, периартикулярне, внутрішньосуглобове введення.

5. Використання пульс-терапії, яка меншою мірою впливає на процеси ремоделювання КТ.

6. Зниження негативного впливу інших чинників розвитку остеопорозу — паління, зловживання алкоголем, малорухливого способу життя, тривалого голодування тощо.

7. Своєчасне лікування супутньої патології, яка впливає на кістковий метаболізм, — гіпертиреозидизму, гіперпаратиреозидизму тощо.

8. Збереження і підтримання позитивного кальцієвого балансу (дієта, додатковий прийом препаратів кальцію у поєднанні з дериватами вітаміну D).

9. Використання базисних антиостеопоретичних препаратів (іприфлафон, кальцитонін, алендронат та ін.).

10. За відсутності протипоказань у жінок в постменопаузальний період та у разі необхідності в пременопаузальний період при порушеннях оваріально-менструального циклу — препарати ЗГТ з урахуванням гормонального профілю.

11. У чоловіків — контроль рівня тестостерону; за необхідності — замісна терапія андрогенами.

12. Проведення контрольного денситометричного обстеження (рекомендації ВООЗ, 1994), а також визначення лабораторних маркерів кісткової резорбції та формування кістки у хворих, яким планується призначення ГКС, а також тим, яким проводять ГКС-терапію; денситометричний контроль через 6–12 міс показників мінеральної насиченості

Таблиця 11

Порівняльна характеристика антиостеопоретичних препаратів								
Показання	Кальцій та вітамін D	ЗГТ	Алендронат	Кальцитонін	Альфа-D <sub>3</sub>	Фториди	Іприфлафон	Остеогенон
МШКТ хребців	↑	↑↑	↑↑↑	↑	↑	↑	↑	↑
Перелом хребців	?	↓	↓	↓	↓	↓	?	?
МШКТ шийки стегна	↑	↑	↑	↑	↑	↑	?	?
Перелом шийки стегна	↓	↓	↓	↓	?	?	?	?
Стероїдний ОП	?	+	?	++	+	?	?	+

та МЩКТ у пацієнтів, які протягом тривалого часу приймають ГКС.

## ЛІТЕРАТУРА

- Баркова Т.В.** (1998) Место назального аэрозоля миакальцика (кальцитонина лосося) в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*, 1: 39–40.
- Викторов А.П.** (2000) Глюкокортикоиды в ревматологии: клинико-фармакологический аспект. *Проблемы остеологии*, 3(1): 13–25.
- Головач І.Ю.** (1999) Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та бронхіальну астму при тривалому застосуванні глюкокортикоїдів. *Укр. мед. альманах*, 2(1): 16–19.
- Деквеккер Д., Верстраетен А., Джеверс Д., Гейсенс П.** (1989) Риск развития остеопороза при ревматических заболеваниях. *Клин. медицина*, 7: 116–119.
- Димов Д.М., Рамшев К.Н.** (1988) Ятрогенный глюкокортикоидный остеопороз. *Ревматология*, 3: 57–63.
- Каймаков А.М., Рахматов Б.Р., Каймакова М.Р.** (1986) Об остеопорозе и спонтанных переломах костей при лечении глюкокортикоидами. *Ревматология*, 4: 73–74.
- Коваленко В.Н., Головков Ю.Ж.** (1995) Оценка анальгезирующей активности трамала у больных ревматоидным артритом. *Укр. кардіол. журн.*, 5: 51–53.
- Коваленко В.Н., Мальцев В.М.** (1997) Остеохин: новые возможности при лечении остеопороза у больных ревматоидным артритом. *Зб. наук. пр. Другого Національного Конгресу ревматологів України, Київ*, с. 114–116.
- Коваленко В.Н., Солохова Л.Б.** (2000) Эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 при лечении больных с остеоартрозом. *Укр. ревматол. журн.*, 1(1): 37–40.
- Коваленко В.Н., Головков Ю.Ж., Борткевич О.П.** (1998) Ревматические болезни суставов и остеопороз: методологические подходы к диагностике и медикаментозной коррекции. *Проблемы остеологии*, 1(1): 35–40.
- Коштура И.Д., Поворознюк В.В., Орлова Е.В.** (1995) Применение препарата Миакальцик у женщин с постменопаузальным остеопорозом. *Зб. наук. пр. I Української наук.-практ. конф. «Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика»*, Київ, с. 38–39.
- Насонов Е.Л.** (1998) Вторичный остеопороз: патогенез и клиническое значение при воспалительных заболеваниях суставов. *Остеопороз и остеопатии*, 1: 18–20.
- Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А.** (1997) Проблема остеопороза в ревматологии. *СТИН*, Москва, 429 с.
- Нейко С.М., Головач І.Ю.** (2000) Вітамін D та його активні метаболіти: патогенетичні основи застосування при вторинному остеопорозі. *Проблемы остеологии*, 3(1): 44–50.
- Нейко С.М., Головач І.Ю., Поворознюк В.В., Нейко Н.В.** (1999) Глюкокортикоїд-індукований остеопороз: патогенез, клініка, діагностика, лікування та профілактика (методичні рекомендації). *Івано-Франківськ*, 25 с.
- Олійник В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.М.** (1998) Вторичный остеопороз при эндокринной патологии. *Проблемы остеологии*, 1(1): 51–58.
- Поворознюк В.В.** (1996) Остеопороз: клиника, диагностика, профилактика, лечение. *Журн. практ. врача*, 6: 18–22.
- Родионова С.С.** (1995) Эффективность остеохина при лечении постменопаузальной и сенильной формы остеопороза. *Терапевт. арх.*, 67(10): 43–45.
- Рожинская Л.Я.** (1998) Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*, 1: 43–45.
- Сметник В.П., Кушлинский Н.Е., Болдырева Н.В.** (1999) Эффективность заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в лечении и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*, 2: 16–19.
- Сміян С.І., Усинська О.С., Ясніцька М.Я., Цяпа Ю.М., Олійник О.В.** (2000) Можливі причини розвитку змін кісткової тканини при бронхіальній астмі. *Проблемы остеологии*, 3(1): 110.
- Соловьев С.К., Цветкова Е.С., Балабанова Р.М., Бурдейный А.П.** (1989) Перспективы пульс-терапии в лечении ревматоидного артрита. *Клин. медицина*, 7: 52–56.
- Франке Ю., Рунге Г.** (1995) Остеопороз. Пер. с нем. Медицина, Москва, 304 с.
- Adashi J.D., Bensen W.J., Hodzman A.B.** (1993) Corticosteroid-induced osteoporosis. *Sem. Arthritis Rheum.*, 22(6): 375–384.
- Andersen J., Nielsen H.E., Albertsen K.** (1986) Metacarpal bone measurements in Renal Transplant Recipients, in corticosteroid-treated patients with Polymyalgia Rheumatica and in patients with Primary Hyperparathyroidism. *Acta Med. Scand.*, 219(1): 99–104.
- Arriagada M., Arinovich R.** (1997) Inflammatory Rheumatic Diseases and Osteoporosis. *Proc. XIX<sup>th</sup> ILAR Congress of Rheumatology*. Singapore, p. 292–296.
- Axelrod L.** (1993) Glucocorticoids. In: *Textbook of rheumatology*. Ed. W.N. Kelley, E.D. Harris, S. Ruddy, C.B. Sledge. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, p. 779–796.
- Bennett A.** (1996) Overview: the pharmacology of nimesulid. In: *Proceedings of a satellite symposium of EULAR 96, October 9<sup>th</sup>, Madrid*, p. 6–11.
- Buyon J.P., Kalunian K.C., Skovron M.L. et al.** (1995) Can women with SLE safely use exogenous estrogens. *J. Clin. Rheumatol.*, 1: 205–212.
- Compston J.E., Delmas P.D., Devogelaer J.P. et al.** (1997) *Bailliere's Clinical Rheumatology. Osteoporosis*. Cambridge, UK. Ed. P.D. Delmas, A.D. Woolf, 656 p.
- DeLuca H.** (1990) Osteoporosis and metabolites of vitamin D. *Med. Clin. Exp.*, 39(Suppl. 1): 3–9.
- Dyckman T.R., Gluck O.S., Murphy W.A. et al.** (1985) Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.*, 28(4): 361–368.
- Gough A., Lilley J., Devlin J., Eyre S., Emery P.** (1993) Rapid bone loss in early rheumatoid arthritis (RA) due to disease activity. *Proc. VI<sup>th</sup> Intern. Symp. on Osteoporosis and Consensus Development Conference*, Hong Kong, 27<sup>th</sup> March – 2<sup>nd</sup> Apr., p. 175–176.
- Gulko P.S., Mulloy A.L.** (1996) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin. Exper. Rheumatol.*, 14(2): 199–206.
- Hajirousson V.J., Webley M.** (1984) Prolonged low-dose corticosteroid therapy and osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 43(1): 24–27.
- Hall G.M., Spector T.D., Griffin A.J. et al.** (1993) The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone mineral density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum.*, 36(12): 1510–1516.
- Kalla A.A., Meyers O.L., Kotze T.J. et al.** (1994) Corticosteroid therapy and bone mass — comparison of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *S. Afr. Med. J.*, 84(7): 404–409.
- Keen R.W., Spector T.D.** (1995) Secondary prevention of osteoporosis. *Rheumatol. Europ.*, 24(Suppl. 2): 79–82.
- Laan R.F., van Riel P.L., van de Patte L.B.A. et al.** (1993) Low-dose prednisone induces rapid reversible bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 119(12): 963–968.
- Laan R.F., van Riel P.L., van Erning L.J. et al.** (1992) Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effects of low dose prednisone therapy. *Brit. J. Rheumatol.*, 31(1): 91–96.
- Lems W.F., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J.** (1995) Corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatol. Europ.*, 24(Suppl. 2): 76–79.
- Lems W.F., Jacobs J.W.G., van Rijn H.J.M., Bijlsma J.W.J.** (1995) Changes in calcium and bone metabolism during treatment with low dose prednisone in young, healthy, male volunteers. *Clin. Rheumatol.*, 14(4): 420–424.
- Lukert B.P., Raisz L.G.** (1990) Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathogenesis and Management. *Ann. Int. Med.*, 112(5): 352–364.
- Meunier P.J.** (1993) Is steroid-induced osteoporosis preventable? *New Engl. J. Med.*, 328(24): 1781–1782.
- Mueller M.N.** (1976) Effects of corticosteroids on bone mineral in rheumatoid arthritis and asthma. *Amer. J. Roent., Rad. Nuc. Med.*, 126(6): 1300–1302.
- Lindsay R.** (1997) Prevention of Osteoporosis. In: *Osteoporosis. Fundamentals of Clinical Practice* (Murray J. Favus, Ed.), Lippincott-Raven Publishers, p. 80–85.
- Reid D.M., Kennedy N.S.J., Smith M.A., Tohill P., Nuki G.** (1982) Total body calcium in rheumatoid arthritis: effects of disease activity and corticosteroid treatment. *Brit. Med. J.*, 285(6338): 330–332.

**Schacht E.** (1997) Rationale for Active Vitamin D Therapy in Osteoporosis. Proc. XIX<sup>th</sup> ILAR Congress of Rheumatology. Singapore, p. 301–305.

**Struijs A., Smals A., de Witte S.A., Hackeng H.L., Mulder H.** (2000) Acute effects of etidronate on glucocorticoid-induced bone degradation. *Rheumatology*, 39(5): 523–529.

**van der Veen M.J., Bijlsma J.W.J.** (1992) Effects of different regimes of corticosteroid treatment on calcium and bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 11(3): 388–392.

**WHO** (1994) Technical Report: assessment of fracture risk and its application to screening of postmenopausal osteoporosis: a report of a WHO study group. Geneva (Switzerland), 28 p.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

**Н.М. Шуба, О.П. Борткевич**

**Резюме.** Представлены данные о современных методах профилактики и лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза при ревматических заболеваниях. Освещены основные методы соблюдения диеты, использования препаратов кальция, активных метаболитов витамина D, флавоноидов, кальцитонина, заместительной гормональной терапии, бисфосфонатов и т.д. Определена роль адекватной терапии основного заболевания (в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов и др.) для предупреждения развития вторичных остеопений у группы пациентов ревматологического профиля. Сформулированы основные принципы лечебно-профилактических мероприятий при остеопениях у

больных, которые длительное время применяют глюкокортикоиды.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, ревматические заболевания, остеопороз, профилактика, лечение.

### MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

**N.M. Shuba, O.P. Bortkevich**

**Summary.** The data on current methods of prophylaxis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases are given (including diet, calcium preparations, active metabolites of vitamin D, flavonoids, calcitonin, hormone replacement therapy, bisphosphonates). There was determined the role of satisfactory treatment the basic disease in such patients by means of NSAIDs, glucocorticosteroids, etc. for prevention of osteoporosis' development. There were formulated the main principles of osteoporosis' prophylaxis and treatment in patients with rheumatic diseases those were treated by glucocorticosteroids for a long period.

**Key words:** glucocorticosteroids, rheumatic diseases, osteoporosis, prophylaxis, treatment.

#### Адреса для листування:

Шуба Неоніла Михайлівна  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра терапії та ревматології

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Функции нейтрофильных гранулоцитов при ревматоидном артрите

**Nada R., Datta U., Deodhar S.D., Sehgal S.** (1999) *Neutrophil functions in rheumatoid arthritis. Indian J. Pathol. Microbiol.*, 42(3): 283–289.

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) играют важную роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА), аккумулируясь и высвобождая активные протеолитические ферменты. Несмотря на активное функционирование НГ, пациенты с РА подвержены разнообразным инфекциям. Мы изучили функцию НГ у 20 больных РА в активной фазе и у 20 — в фазе ремиссии, а также у 20 здоровых лиц контрольной группы. У пациентов в фазе ремиссии никаких изменений функционирования НГ не обнаружено. Фагоцитирующая способность НГ в активной фазе заболевания была значительно снижена ( $p < 0,05$ ). Это обратно коррелировало с ревматоидным фактором ( $r = -0,1286$ ;  $p = 1$ ). Спонтанная миграция и хемотаксис были в активной фазе заболевания значительно снижены как по сравнению с таковым в контроле, так и у пациентов в фазе ремиссии ( $p < 0,01$ ). Ингибирование хемо-

таксиса в дальнейшем было снижено ( $p < 0,05$ ). В сыворотке крови у пациентов с заболеванием в активной фазе также снижался хемотаксис НГ по сравнению с таковым в контроле ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о сниженном ответе клеток, как и ингибиторов сыворотки крови. Позитивная корреляция ( $r = 0,466$ ;  $p < 0,01$ ) с ревматоидным фактором позволяет предположить, что ингибиторная активность НГ может быть обусловлена влиянием циркулирующего ревматоидного фактора в активной фазе заболевания. Вероятно, еще до насыщения рецепторов НГ иммунными комплексами поддерживается сниженный фагоцитоз, как и хемотаксис. Деструкция хемотаксических рецепторов высвобождением различных сильных окисляющих ферментов НГ может также иметь значение. Лейкоциты, вероятно, поглощают иммуноглобулины из патологической сыворотки крови при заболевании, но не из сыворотки крови в норме. Последнее может быть ответственным за хемотаксическую и фагоцитирующую функции НГ и, таким образом, за повышенную частоту возникновения инфекций у этих больных.