

# Патогенетичні аспекти розвитку остеопорозу у пацієнтів із ревматологічними хворобами як основа концепції лікування. Частина 2. Лікування і профілактика глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу

**В.М. Коваленко<sup>1</sup>, Н.М. Шуба<sup>2</sup>, О.П. Борткевич<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Коваленко Володимир Миколайович — академік НАМН України, професор, доктор медичних наук, директор ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, президент Асоціації ревматологів України

Шуба Неоніла Михайлівна — професор, доктор медичних наук, кафедра терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, віце-президент Асоціації ревматологів України

Борткевич Олег Петрович — доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

## Тактика ведення пацієнтів, які застосовують глюкокортикоїди (ГК)

Системний прийом ГК тривалістю >3 міс є одним із ключових чинників розвитку остеопорозу (ОП).

Враховуючи рекомендації Американської ревматологічної колегії (American College of Rheumatology — ACR), клінічні рекомендації Російської асоціації з остеопорозу, а також дані великої кількості мета-аналізів, можна зробити висновок, що безпечних доз ГК не існує і ризик розвитку ОП є високим при прийомі ГК у будь-яких дозах (Лесняк О.М., Беневолєнська Л.И. (ред.), 2009; Grossman J.M. et al., 2010).

Підвищення ризику переломів існує навіть при застосуванні ГК у дозі 2,5–7,5 мг/добу. Використання мінімальних, так званих рятівних доз ГК, що альтернує режим прийому, також впливає на кістки. Це відобразилося у змінах у клінічних рекомендаціях. Так, порівняно з попередньою в новій редакції ACR 2010 щодо профілактики та лікування ГК-індукованого ОП (ГКі-ОП) доза ГК при пероральному застосуванні, що не вимагає обов'язкового остеоденситометричного контролю, знижена з 7,5 до 5 мг у еквіваленті преднізолону. Ймовірно, що подальші рекомендації визначатимуть обов'язкове обстеження хворих, які застосовують ГК перорально в будь-якій дозі.

У зв'язку з цим на перше місце виходить не доза, а тривалість застосування ГК (>3 міс), що викликає необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів у цих хворих.

Ризик переломів різко підвищується відразу після початку терапії ГК і різко знижується після її припинення (залишаючись, проте, вище загального ризику у популяції), а також при частих коротких курсах терапії ГК. Встановлено тісний взаємозв'язок між зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і підвищенням ризику переломів при прийомі ГК. У ряді досліджень відзначено підвищення ризику переломів при терапії ГК у хворих із нормальною чи дещо зниженою МЩКТ, що може бути зумовлено впливом ГК на якість кісток.

Відсутність в Україні системи оцінки ризиків переломів FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), яка лягла в основу рекомендацій ACR 2010 та рекомендацій Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) щодо лікування ОП, робить неможливим повністю використовувати рекомендації IOF (International Osteoporosis Foundation) в українських реаліях. Як альтернативу системі FRAX ACR пропонує використовувати таблицю визначення ризику переломів, засновану на даних рентгенденситометрії, що також неприйнятно в Україні, оскільки рекомендувати рентгенденситометрію всім хворим, які застосовують ГК, неможливо. Рекомендації щодо застосування бісфосфонатів (оскільки тільки бісфосфонати визнані як препарати першої лінії в лікуванні ГКі-ОП) також засновані на розподілі пацієнтів на групи ризику і підборі того чи іншого бісфосфонату, ґрунтуючись на FRAX, що також робить неможливим їх 100% адаптацію до українських національних рекомендацій.

Тому для українських національних рекомендацій робочою групою Асоціації ревматологів України розроблений алгоритм тактики ведення пацієнтів, які застосовують ГК, з урахуванням наявності переломів в анамнезі й тривалості лікування, простий і зрозумілий для практикуючих лікарів будь-якого міждисциплінарного рівня (рис. 1).

Висновки:

1. Пацієнтів будь-якого віку і статі, які тривало (>3 міс) приймають ГК, відносять до групи високого ризику розвитку ОП і переломів.

2. Ризик переломів підвищується при частих коротких курсах терапії ГК.

3. Лікувальні та профілактичні заходи необхідно проводити одночасно з тривалою (>3 міс) терапією ГК.

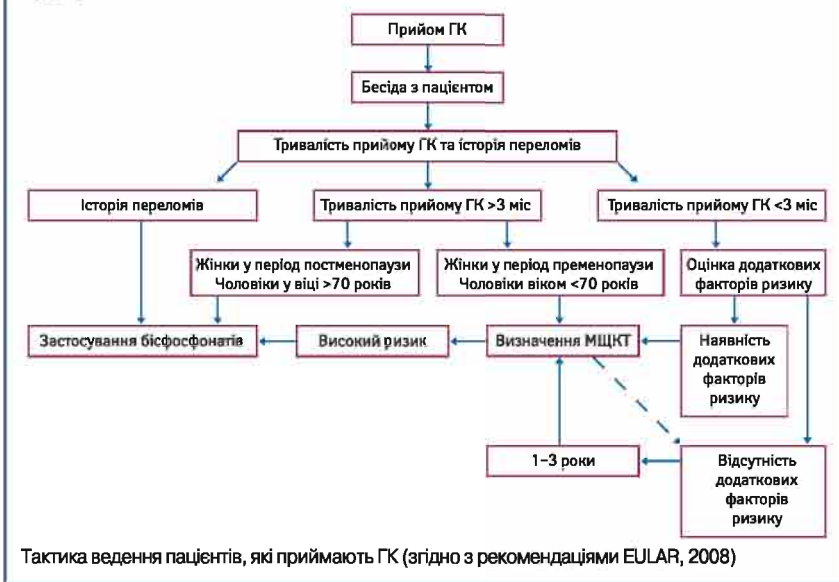
## Лікування і профілактика ГКі-ОП

Класифікація препаратів для лікування ОП, у тому числі ГКі-ОП, наведена у табл. 1.

### Вітамін D і кальцій

З метою корекції рівня D-гормону як основного природного регулятора кісткоутворення пацієнтам, які отримують ГК, можна рекомендувати додаткове застосування вітаміну D та кальцію. Їх основними джерелами є продукти харчування і препарати кальцію. Перевагу надають карбонату кальцію, але застосовують також цитрат і лактат кальцію. Доза вітаміну D, рекомендована при ГКі-ОП, становить 800 МО/добу, елементарного кальцію — 1000–1500 мг/добу.

Рис. 1



Таблиця 1

Патогенетична терапія ОП				
Стимулятори кісткоутворення	Антирезорбенти	Стимулятор кісткоутворення + антирезорбент	Стимулятор кісткоутворення + антирезорбент + вплив на стан м'язової системи	Вітамінні добавки
Фториди Анаболічні стероїди Паратиреоїдний гормон (ПТГ)	Бісфосфонати Естрогени Кальцитоніни	Стронцію ранелат Осеїн-гідроксиапатитний комплекс	Альфакальцидол Кальцитриол	Вітамін D Кальцій Комбінації кальцій + вітамін D

Препарати вітаміну D і кальцію мають бути обов'язковим компонентом будь-якої схеми лікування хворих на ОП, які тривало застосовують ГК за різними медичними показаннями. Проте їх використання у монотерапії на фоні лікування ГК є недостатнім для запобігання зниженню МЩКТ і зниженню ризику переломів.

Монотерапія препаратами кальцію на фоні лікування ГК не впливає позитивно на МЩКТ. За даними Кокранівського огляду A. Avenell та співавторів (2005), виявлено неістотний ефект монотерапії вітаміном D у запобіганні переломам стегнової кістки (7 досліджень, 18 668 пацієнтів, відносний ризик (relative risk, risk ratio — RR) — 1,17; 95% довірчий інтервал (confidence interval — CI) — 0,98–1,41) і хребців (4 дослідження, 5698 пацієнтів, RR — 1,13; 95% CI — 0,50–2,55). Застосування вітаміну D та кальцію запобігало незначному зниженню переломів стегнової кістки (7 досліджень, 10 376 учасників, RR — 0,81; 95% CI — 0,68–0,96), але ефект виявлений лише в обмеженій групі пацієнтів.

**Активні метаболіти вітаміну D**

Основною метою застосування активних метаболітів вітаміну D (кальцитриолу, альфакальцидолу) при різних формах ОП є нормалізація рівня D-гормону в організмі для реалізації його ефекту.

Однією із найважливіших патогенетичних ланок розвитку ГКі-ОП є порушення синтезу D-гормону на рівні нирок (рис. 2) (Коваленко В.М. та співавт., 2011). Із врахуванням цієї особливості патогенезу ГКі-ОП

найбільш ефективно проводити корекцію дефіциту D-гормону із застосуванням активних метаболітів вітаміну D — у монотерапії та в комбінації з бісфосфонатами, стронцію ранелатом, кальцитоніном.

Їх застосування поєднано з вітаміном D недоцільно. Звичайне застосування активних метаболітів вітаміну D не потребує прийому препаратів кальцію. Ризик розвитку гіперкальцемії при прийомі кальцитриолу значно перевищує такий у альфакальцидолу.

**Кальцитриол**

Кальцитриол (1 α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, D-гормон) швидко всмоктується при прийомі всере-

дину. Період напіввиведення становить 3–6 год. Режим прийому — 0,25 мкг 2 рази на добу. Максимальна терапевтична доза — 0,6 мкг/добу. Терапевтичне вікно вузьке — 0,5–0,6 мкг/добу.

Застосування кальцитриолу запобігає зниженню МЩКТ поперекового відділу хребта і шийки стегнової кістки. Зниження ризику переломів хребців і периферичних переломів не доведено. У пацієнтів із ревматичними захворюваннями і ГКі-ОП застосування кальцитриолу (0,25–1,0 мкг/добу) виявилось неефективним щодо впливу на МЩКТ передпліччя (Дукман Т.Р. et al., 1984).

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) С.Ф. McDonald та співавторів (2006) застосування кальцитриолу (0,5 мкг/добу) у хворих на бронхіальну астму, які отримували інгаляційні ГК, не запобігало зниженню кісткової маси в поперековому відділі хребта (p<0,001) і шийці стегнової кістки (p<0,03) порівняно з плацебо.

За даними G.A. Ledger та співавторів (1994), застосування кальцитриолу (1 мкг/добу перорально) протягом 1 тиж зумовило зниження рівня ПТГ у пацієнток похилого віку з ОП.

D-гормон виявляє імунорегуляторні ефекти *in vitro* і *in vivo*, знижуючи експресію клітин T-хелперів 1 (Th<sub>1</sub>) безпосередньо або опосередковано, інгібуючи інтерлейкін (interleukin — IL)-12 з моноцитів, збільшує продукцію клітин Th<sub>2</sub>, що продукують цитокіни, які володіють остеопротекторною дією (IL-4, -10), володіє протекторними властивостями щодо остеобластів відносно індукованої фактором некрозу пухлини-α (tumor necrosis factor-α — TNF-α) загибелі клітин (рис. 3).

**Альфакальцидол**

Альфакальцидол (1α(OH)D<sub>3</sub>) є про-D-гормоном, який дуже швидко біотрансформується у печінці в кальцитриол. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові становить 8–18 год. Середньотерапевтична доза альфакальцидолу для лікування і профілактики ГКі-ОП — 1 мкг 1 раз на добу. При необхідності дозу можна підвищити до 3–4 мкг/добу.

Рис. 2





Оригінальним препаратом альфакальцидолу, зареєстрованим в Україні, є Альфа Д<sub>3</sub>-Тева («Тева», Ізраїль).

У РКД J.Y. Reginster та співавторів (1999) застосування альфакальцидолу (1 мг/добу) протягом 12 міс у пацієнтів, які отримували ГК у високих дозах ( $\geq 30$  мг/добу в еквіваленті преднізолону) за різними медичними показаннями, запобігало втраті кісткової тканини у поперековому відділі хребта порівняно з плацебо (0,39% та -5,67% відповідно;  $p=0,02$ ).

У метааналізі R.N. de Nijs та співавторів (2004) доведено вищу ефективність активних метаболітів вітаміну D в запобіганні зниженню МЩКТ поперекового відділу хребта (сумарний RR — 0,35; 95% CI — 0,18–0,52) і зниженні ризику переломів хребців (сумарний RR — 0,56; 95% CI — 0,34–0,92) порівняно з відсутністю лікування, плацебо, нативним вітаміном D і/або препаратами кальцію.

Застосування альфакальцидолу ефективніше запобігало переломам хребців (RR — 0,64; 95% CI — 0,44–0,92) порівняно з нативним вітаміном D (Schacht E. et al., 2005). У трирічному РКД J.D. Ringe та співавторів (2004) показано, що застосування у пацієнтів з ГКі-ОП альфакальцидолу (1 мг/добу) і кальцію (500 мг/добу) сприяло достовірному підвищенню МЩКТ поперекового відділу хребта і шийки стегнової кістки (на 2,4 та 1,2% відповідно) порівняно з пацієнтами групи контролю, які застосовували вітамін D (1000 МО/добу) і кальцій (500 мг/добу) (на 0,8 та 0,8% відповідно), а також ефективніше зменшувало кількість переломів будь-якої локалізації (19,4 та 40,65% відповідно; зниження ризику (risk reduction) — 0,52; 95% CI — 0,25–0,71;  $p=0,001$ ) та знижувало інтенсивність болю в спині ( $p<0,0001$ ) (рис. 4).

У РКД тривалістю 1 рік, проведеному у 89 хворих на гломерулонефрит, які застосовували ГК, оцінено ефект лікування альфакальцидом (1 та 0,5 мг/добу) у поєднанні з карбонатом кальцію (750 мг/добу). Групу контролю становили пацієнти, які приймали карбонат кальцію (750 мг/добу). Доведено не лише перевага альфакальцидолу у запобіганні зниженню МЩКТ поперекового відділу хребта порівняно з групою контролю, але і дозоза-

лежний ефект впливу препарату на МЩКТ поперекового відділу хребта і шийки стегнової кістки через 3; 6 і 12 міс лікування (Wüster C. et al., 1995).

Ефективність застосування вітаміну D (1000 МО/добу) і альфакальцидолу (1 мг/добу) вивчали у 4-тижневому дослідженні за участю 65 пацієнтів із ревматоїдним артритом і остеопенією. Альфакальцидол достовірно ефективніше, ніж вітамін D та кальцій, знижував екскрецію з сечею маркера резорбції кісткової тканини — N-кінцевого телопептиду колагену I типу (N-telopeptide of type I collagen — NTX) і рівень ПТГ. Крім того, лише у групі пацієнтів, які застосовували альфакальцидол, спостерігали зниження концентрації TNF- $\alpha$ , зростання сили скелетних м'язів ( $p<0,05$ ) і суттєве зменшення суми балів за шкалою больового синдрому ( $p<0,05$ ) (Schacht E. et al., 2005).

Терапія альфакальцидом (0,5–1 мг/добу) протягом 2 років перешкождала втраті кісткової тканини, особливо в поперековому відділі хребта у 112 пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів, і у 42 пацієнтів із ревматоїдним артритом, які застосовували ГК (Dequeker J. et al., 2000).

За результатами дослідження H. Orimo (1994) при застосуванні альфакальцидолу (0,5 та 1 мг/добу) у 13 550 пацієнтів з ОП протягом 6 років кількість переломів хребців була значно меншою порівняно з групою контролю ( $p=0,029$ ), а частота побічних ефектів — лише 1,1%.

При застосуванні альфакальцидолу (0,5 мг/добу) у пацієнок у період постменопаузи з ОП фракційна абсорбція радіактивного кальцію в кишечнику збільшилася у 2,27 раза, ніж при застосуванні вітаміну D та кальцію (Francis R.M. et al., 1996).

Результати систематичного огляду ефективності застосування альфакальцидолу і кальцитріолу у попередженні переломів представлені у табл. 2.

Ефективність застосування комбінації альфакальцидол + бісфосфонат наведена на рис. 5.

У дослідженні D. Felsenberg та співавторів (2011) міцність кісток (stress strain index — SSI) у пацієнтів, які застосовували алендронову кислоту та альфакальцидол,

Рис. 5



Ефективність застосування комбінації альфакальцидол + бісфосфонат у пацієнтів, резистентних до терапії алендронову кислотою та вітаміном D (Gaál J. et al., 2009)

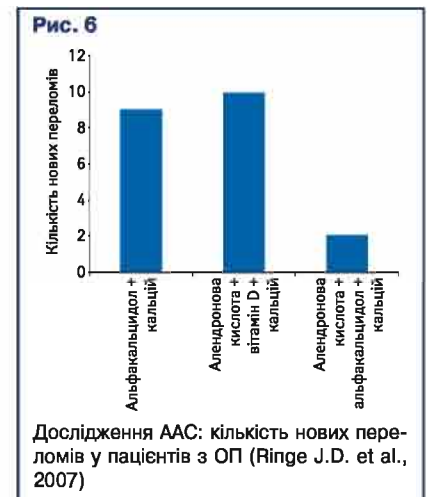
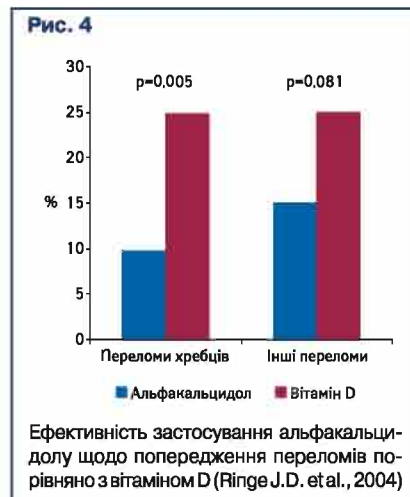
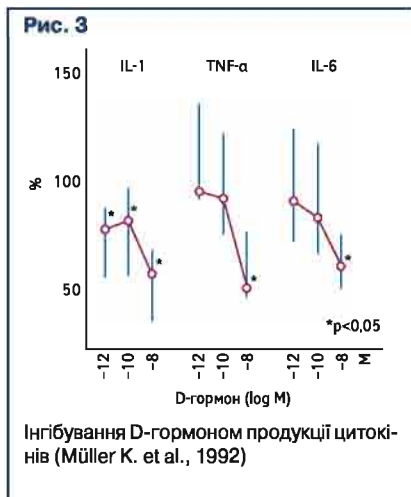
була вищою ( $p=0,001$ ), ніж у тих, які застосовували алендронову кислоту та плацебо.

РКД ААС (Alfacalcidol Alendronate Combined) показало, що у пацієнтів з ОП через 2 роки від початку терапії комбінацією алендронна кислота (70 мг/тиж) + альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) (1 мг/добу) + кальцій (500 мг/добу) кількість нових переломів була значно меншою, ніж у тих, які застосовували алендронову кислоту (70 мг/тиж) + вітамін D (1000 МО/добу) + кальцій (1000 мг/добу), а також у тих, які застосовували альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) (1 мг/добу) + кальцій (500 мг/добу) (Ringe J.D. et al., 2007) (рис. 6).

Таким чином, введення до схеми лікування ОП альфакальцидолу замість вітаміну D у монотерапії або його застосування у комбінації з іншими антирезорбентами може значно підвищити ефективність терапії щодо зниження частоти нових переломів.

### Бісфосфонати

Бісфосфонати — стабільні аналоги пірофосфату — характеризуються наявністю зв'язків P–C–P. На сьогодні синтезовано низку бісфосфонатів, активність яких залежить від довжини і структури бічного ланцюга. Бісфосфонати мають велику спорідненість до апатиту кісток *in vitro* та *in vivo*,



що є основою їх клінічного застосування. Вони є потужними інгібіторами резорбції кісткової тканини за рахунок зменшення кількості остеокластів шляхом підвищення їх апоптозу. Здатність бісфосфонатів пригнічувати резорбцію кісткової тканини *in vivo* широко варіює в різних сполуках (до 10 тис. разів), що зумовлює їх застосування у клінічній практиці у різних дозах.

Механізм впливу бісфосфонатів на остеобласти полягає у пригніченні активності аденозинтрифосфатази, порушенні цитоскелета й гофрованої облямівки.

Біодоступність бісфосфонатів при прийомі всередину достатньо низька і становить 1–3% прийнятної дози й ще більше знижується під впливом їжі, кальцію, заліза, кави, чаю та апельсинового соку. Бісфосфонати швидко виводяться із плазми крові, приблизно 50% потрапляє в кісткову тканину, а решта виводиться із сечею. Період напіввиведення з кісток досить тривалий.

Загалом лікування бісфосфонатами достатньо безпечне. При прийомі *per os* вони можуть викликати шлунково-кишкові розлади. Деякі амінобісфосфонати (алендронові кислоти) рідко спричиняють розвиток езофагіту. Внутрішньовенне введення бісфосфонатів може індукувати тимчасові фазні реакції з лихоманкою, болем у кістках м'язях, які послаблюються і зникають при подальших курсах лікування. У хворих з онкопатологією, яким вводили внутрішньовенно памідронову кислоту або золедронову кислоту у високих дозах, описано розвиток остеонекрозу щелепи. Частота його виникнення у хворих на ОП винятково низька (порядку 1 на 100 тис. випадків), а причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням бісфосфонатами не доведений.

Найбільш застосовуваними бісфосфонатами у світі є алендронові кислоти та ризедронова кислота.

Докази ефективності застосування алендронові кислоти отримані у ході 3–5-річних РКД. Найбільші з них: FOSIT (Fosamax International Trial) — багатоцен-

трове (34 країни) подвійне сліпе РКД, що включало 1908 жінок у період постменопаузи з ОП, які застосовували щодня протягом 12 міс алендронову кислоту (10 мг/добу); FIT (Fracture Intervention Trial) — багаточентрове (11 центрів США) подвійне сліпе РКД за участю 2023 жінок у період постменопаузи, які застосовували алендронову кислоту (5 і 10 мг/добу) протягом 3 років, а також 10-річне спостереження пацієнтів, які продовжували застосовувати алендронову кислоту (5 і 10 мг/добу) або становили групу плацебо (FLEX — Fracture Intervention Trial Long-Term Extension). Застосування алендронові кислоти показало високу ефективність, підвищуючи МЩКТ у всіх ділянках вимірювання від 5,4% у шийці стегнової кістки до 13,7% у хребті, достовірно знизилася частота переломів хребців (на 47%), стегнової кістки (на 51–56%), передпліччя (на 48%), у 64% хворих зменшився прогрес деформації хребців (Black D.M. et al., 1993; Felsenberg D. et al., 1998; Schwartz A.V. et al., 2010).

Лікування ризедроновою кислотою (2,5 або 5 мг/добу) жінок у період постменопаузи з ОП, які в минулому мали переломи тіл хребців, знижувало частоту подальших переломів хребців на 40–49%, а неverteбральних переломів — на 30–36% порівняно з плацебо. У великій популяції жінок літнього та старшого віку продемонстровано, що застосування ризедронової кислоти вірогідно знижувало ризик переломів стегнової кістки на 30%. Цей ефект був більш вираженим у жінок віком 70–79 років (на 40%), але не спостерігався у жінок віком >80 років без ОП (Harris S.T. et al., 1999; Rackoff P., 2009).

Подвійне сліпе РКД S.T. Harris та співавторів (1999) продемонструвало, що лікування жінок у період постменопаузи віком <85 років з як мінімум одним переломом хребців в анамнезі ризедроновою кислотою (5 мг/добу) протягом 3 років знизило загальну частоту нових переломів хребців порівняно з плацебо на 41% (95% CI — 18–58%).

Застосування у жінок у період постменопаузи з ОП ібандронової кислоти щоденно (2,5 мг/добу) або з інтервалом >2 міс протягом 3 років знижувало ризик виникнення переломів хребців на 62% (p=0,0001) і 50% (p=0,0006) відповідно порівняно з плацебо (Chesnut III C.H. et al., 2004).

У подвійному сліпому РКД D.M. Black та співавтори (2007) оцінювали ефективність 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії золедронові кислоти (5 мг 1 раз на рік) протягом 3 років у жінок в період постменопаузи з ОП. Лікування на 70% зменшувало кількість переломів хребців порівняно з плацебо (RR — 0,30; 95% CI — 0,24–0,38), переломів стегнової кістки — на 41% (відношення ризиків (hazard ratio — HR) — 0,59; 95% CI — 0,42–0,83) (Black D.M. et al., 2007).

Внутрішньовенне введення золедронові кислоти через короткий проміжок часу після перелому стегнової кістки знижує ризик переломів у подальшому та рівень пов'язаної з ними смертності (Eriksen E.F. et al., 2009).

**ПТГ**

У жінок у період постменопаузи з ГКі-ОП терапія ПТГ у поєднанні із замісною гормональною терапією естрогеном сприяє підвищенню МЩКТ у поперековому відділі хребта. N.E. Lane та співавтори (2000) вивчали ефективність застосування у таких пацієнток ПТГ (400 МО/добу підшкірно протягом 12 міс) та замісної гормональної терапії естрогеном порівняно з терапією лише естрогеном. Через 12 міс лікування відзначено значне підвищення (p<0,001) МЩКТ поперекового відділу хребта у групі застосування ПТГ, подальше її збільшення протягом наступних 12 міс спостереження та відсутність змін у пацієнток, які отримували лише замісну гормональну терапію. Відзначено значне підвищення біохімічних маркерів формування та резорбції кісткової тканини протягом 12 міс терапії та протягом 6 міс після її припинення.

У подвійному сліпому РКД K.G. Saag та співавторів (2007) тривалістю 18 міс за участю 428 пацієнтів з ОП, які застосовували ГК (>5 мг/добу в еквіваленті преднізолону) протягом >3 міс, оцінено ефективність застосування терипаратиду (20 мкг 1 раз на добу) і алендронові кислоти (10 мг 1 раз на добу). Через 6 міс терапії суттєві відмінності МЩКТ між групами, що демонструють перевагу застосування терипаратиду, визначені у поперековому відділі хребта, через 12 міс — у стегні. Через 18 міс терапії підвищення МЩКТ поперекового відділу хребта становило 7,2±0,7 і 3,4±0,7% (p<0,001), нових переломів хребців — 0,6 і 6,1% (p=0,004) відповідно. У переважній більшості пацієнтів, які застосовували терипаратид, був підвищений рівень кальцію в сироватці крові.

**Кальцитонін лосося**

Кальцитонін лосося у парентеральній та інтраназальній формі використовують як препарати з доведеною ефективністю щодо підвищення МЩКТ у дослідженнях по первинній, вторинній профілактиці та лікуванню ГКі-ОП.

У найбільш масштабному дослідженні застосування кальцитоніну лосося PROOF (Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fracture), яке проводили протягом 5 років у 47 центрах США і Великобританії, частота нових переломів хребців у хворих, які застосовували кальцитонін лосося (200 МО/добу інтраназально) порівняно з плацебо знизилася на 33% (RR — 0,67; 95% CI — 0,47–0,97) (Chesnut III C.H. et al., 2000).

Результати дослідження QUEST (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin study) свідчать про поліпшення якості кісткової тканини у жінок у період постменопаузи з ОП на фоні терапії кальцитоніном лосося. Лікування привело до достовірного зниження специфічного маркера резорбції кісткової тканини на 22,5%. При цьому МЩКТ поперекових хребців підвищилася лише на 0,8% (Chesnut III C.H. et al., 2005).

Найістотніше, що результати обох досліджень показали, що застосування кальцитоніну лосося (200 МО/добу) знижує ризик виникнення переломів хребців і по-

**Таблиця 2 Систематичний огляд ефективності застосування альфакальцидолу і кальцитріолу у попередженні переломів при первинному ОП (O'Donnell S. et al., 2008)**

Вертебральні переломи	
Кількість досліджень	13
Кількість пацієнтів	1396
Зниження ризику переломів	OR — 0,89 (95% CI — 0,57–1,39)
Альфакальцидол (субгрупа)	
Кількість досліджень	5
Кількість пацієнтів	410
Зниження ризику переломів	OR — 0,50 (95% CI — 0,25–0,98)
Кальцитріол (субгрупа)	
Кількість досліджень	8
Кількість пацієнтів	986
Зниження ризику переломів	OR — 1,19 (95% CI — 0,70–2,02)
Невертебральні переломи	
Кількість досліджень	6
Кількість пацієнтів	1014
Зниження ризику переломів	OR — 0,51 (95% CI — 0,30–0,88)

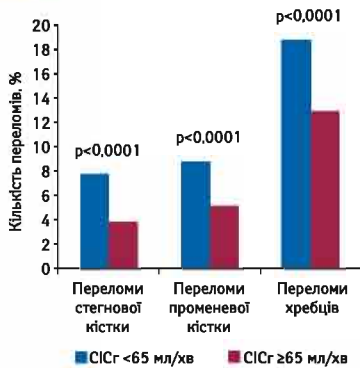
OR (odds ratio) — відношення шансів.



**Таблиця 3** Залежність ризику падінь і переломів від рівня CrCl (Dukas L. et al., 2005b)

Показник	CrCl <65 мл/хв (n=3238)	CrCl ≥65 мл/хв (n=2075)	p
Падіння, n	1775	773	
Частка осіб, схильних до падінь, %	37,1	22,6	<0,0001
<b>Переломи, n/%</b>			
стегнової кістки	253/7,8	78/3,8	<0,0001
променевої кістки	285/8,8	104/5,1	<0,0001
хребців	607/18,8	268/12,9	<0,0001
у тому числі асоційовані з падіннями	490 на 1775 (27,6%)	181 на 773 (23,4%)	0,027

Рис. 7



Частка переломів різної локалізації у осіб похилого віку з ОП залежно від CrCl (Dukas L. et al., 2005b)

краще якість кісток більшою мірою, ніж підвищує МЩКТ. За допомогою магнітно-резонансної томографії в певних відділах скелета виявлено достовірне збільшення кількості трабекул на 1–9%, збільшення відношення кісткового об'єму до загального об'єму — на 2–10%, збільшення товщини трабекул — на 0,1–1,5%, зменшення резорбтивних порожнин у трабекулі — на 3–14%, зменшення часу релаксації — на 2,6–7,4%.

Відповідно до висновків фахівців дослідження PROOF рекомендовано застосовувати кальцитонін лосося інтраназально в одноразовій дозі 200 МО/добу безперервно протягом 3–5 років. Також є досвід циклічного застосування препарату (чергування 2–3-місячних терапевтичних курсів з 2–3-місячними перервами у лікуванні), хоча ефективність такого застосування все ж потребує оцінки. Одночасно з кальцитоніном лосося застосовують кальцій (500–1000 мг/добу) і за показаннями — вітамін D (200–400 МО/добу). Кальцитонін лосося може бути використаний для профілактики прогресуючого розрідження кісткової тканини у хворих з остеопенією. У таких випадках режими застосування препарату такі ж самі, як і при лікуванні ОП.

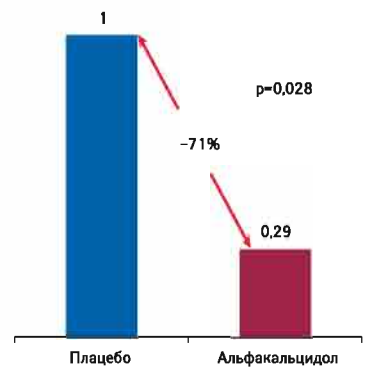
#### Висновки:

1. Пацієнтам, які застосовують ГК та бісфосфонати, обов'язково необхідно проводити корекцію дефіциту D-гормону і відновлення балансу кальцію.

2. Враховуючи особливості патогенезу ГКі-ОП (порушення метаболізму вітаміну D на рівні нирок) найбільш ефективно проводити корекцію дефіциту D-гормону з використанням активних метаболітів вітаміну D (альфакальцидолу), а не вітаміну D.

3. У пацієнтів з ГКі-ОП застосування активних метаболітів вітаміну D у вигляді

Рис. 8



Ефективність застосування альфакальцидолу (1 мг/добу) порівняно з плацебо щодо ризику падінь у пацієнтів із CrCl <65 мл/хв (Dukas L. et al., 2005a)

моно- або комбінованої (разом із бісфосфонатами, стронцію ранелатом та іншими препаратами) терапії є патогенетично виправданим і може розглядатися у ролі базового лікування. За результатами численних клінічних досліджень і їх метааналізів це як мінімум у 2 рази підвищує ефективність запобігання переломам при будь-якій формі ОП.

#### Профілактика падінь

Близько 30% осіб віком старше 65 років мають щонайменше 1 падіння на рік, а серед осіб старше 80 років падіння реєструють у кожного другого. Усунення чинників, що підвищують ризик падінь, є профілактикою падінь. Проте за відсутності випадків падінь у минулому лише оцінка і зміна домашньої обстановки не знижують ризику падінь.

Чинники, які підвищують ризик падінь, і самі падіння необхідно враховувати при оцінці ризику переломів. Падіння призводять до переломів незалежно від наявності у пацієнта ОП, проте серед осіб із ОП ризик переломів вищий.

Для оцінки ризику падінь у осіб віком старше 65 років доцільно використовувати такі тести:

- стояння на одній нозі з розплющеними очима (<10 с);
- неможливість пройти без зупинки 100 м;
- неможливість вставання зі стільця без опирання на руки;
- оцінка кліренсу креатиніну (creatinine clearance — CrCl). Рівень CrCl <65 мл/хв є значущим і незалежним чинником ризику кількості падаючих і падінь (рис. 7, табл. 3).

D-гормон відіграє важливу роль як у диференціюванні та проліферації клітин

скелетних м'язів, так і в реалізації кальцій-залежних механізмів, що є одними із центральних у процесі м'язового скорочення, тому його дефіцит в організмі пацієнтів з ОП відіграє важливу роль у патогенезі падінь.

Відновлення рівня D-гормону є центальною ланкою у профілактиці падінь та спонтанних низькотравматичних переломів. За даними К.А. Faulkner та співавторів (2006), вища концентрація D-гормону в сироватці крові пов'язана з нижчим ризиком падінь (p=0,039) у жінок старшого віку.

Ряд великих досліджень і метааналізів підтверджує, що активні метаболіти вітаміну D набагато ефективніші, ніж нативний вітамін D щодо запобігання спонтанним падінням. За результатами подвійного сліпого РКД STOPIT (Sites Testing Osteoporosis Prevention/Intervention Treatments), частота падінь у пацієнок, які застосовували кальцитриол була на 15%, а в перерахунку на 1 людину — на 30% нижчою, ніж у групі плацебо. У пацієнок не виявлено серйозного дефіциту вітаміну D: рівень кальцидіолу (25(OH)D<sub>3</sub>) у сироватці крові становив у середньому близько 30 нг/мл (або 75 нмоль/л).

За результатами метааналізу даних клінічних досліджень встановлено статистично достовірне більш виражене зменшення кількості падаючих у групі пацієнтів, які застосовували альфакальцидол (1 мг/добу) (OR — 0,71; 95% CI — 0,55–0,92) (Bischoff-Ferrari H.A. et al., 2004), а за даними подвійного сліпого РКД L. Dukas та співавторів (2005a), застосування альфакальцидолу (Альфа D<sub>3</sub>-Тева) (1 мг/добу) протягом 36 тиж у пацієнтів із CrCl <65 мл/хв значно знижувало частоту падінь порівняно з плацебо (рис. 8).

При застосуванні альфакальцидолу (1 мг/добу) протягом 18 міс частота переломів у осіб похилого віку з хворобою Паркінсона (тобто осіб, схильних до падінь) була вірогідно нижчою порівняно з плацебо (p=0,0028) (Sato Y. et al., 1999).

Результати клінічних досліджень свідчать про те, що ефективність ралоксифену, бісфосфонатів (алендронові кислоти, ризедронові кислоти) і естрогенів щодо зниження частоти падінь сумнівна.

Для зниження ризику падінь жінкам в період пері- і постменопаузи рекомендують виявляти і лікувати захворювання нервової і кістково-м'язової систем, при яких збільшується частота падінь. Необхідно також коригувати дози препаратів, що володіють седативною дією, тренувати координацію і ходьбу. Жінкам більш старшого віку необхідно додатково рекомендувати носити стійке взуття на низькому каблуці, закріплювати килими і драти, зменшити захаращеність приміщень, тримати вільними коридори, проходи і сходи, використовувати неслизькі килимки і поручні у ваннах, а також поручні уздовж сходів.

У осіб віком старше 65 років індивідуально підібрані програми фізичних вправ з поступовим збільшенням м'язової сили, тренуванням рівноваги і ходьбою зменшу-

ють ризик падінь. Результати систематичного огляду 62 РКД щодо профілактики падінь у осіб похилого віку показали ефективність багатокомпонентних програм, які включають корекцію зору, відміну психотропних медикаментів, облік і лікування супутніх захворювань, виконання фізичних вправ, тренування рівноваги, оцінку і зміну домашньої обстановки, навчання стереотипу рухів (Gillespie L.D. et al., 2003).

**Висновки:**

1. Багатокомпонентні програми, що включають корекцію зору, відміну психотропних медикаментів, облік і лікування супутніх захворювань, оцінку і зміну домашньої обстановки, навчання стереотипу рухів ефективні у профілактиці падінь у осіб літнього віку.

2. Індивідуально підібрані програми фізичних вправ з поступовим збільшенням м'язової сили, тренуванням рівноваги і ходьбою зменшують ризик падінь у осіб віком старше 65 років.

3. Виявлення і лікування захворювань нервової та кістково-м'язової систем, при яких підвищується частота падінь, корекція доз препаратів, що виявляють седативну дію, тренування координації та ходьби знижують ризик падінь серед жінок у період пери- і постменопаузи.

4. Особам більш старшого віку додатково рекомендується закріплювати килими і дроти, що бовтаються, тримати вільними коридори, проходи і сходи, використовувати неслизькі килимки і поручні у ваннах, а також поручні уздовж сходів, носити стійке взуття на низькому каблуці.

5. Рівень  $CrCl < 65$  мл/хв є незалежним чинником ризику падінь.

6. Єдиним препаратом із офіційно зареєстрованим показанням — зниження частоти спонтанних падінь, — альфакальцидол. Застосування альфакальцидолу (1 мкг 1 раз на добу) дозволяє значно знизити частоту спонтанних падінь.

### **Фізична активність**

Малорухливий спосіб життя є чинником ризику розвитку ОП. Особи, які ведуть малорухливий спосіб життя, швидше втрачають кісткову масу порівняно з тими, що ведуть активний спосіб життя. Регулярні фізичні вправи корисні для осіб будь-якого віку. В цілому щодо здоров'я кісткової тканини розрізняють такі основні категорії фізичних вправ:

1. Вправи з навантаженням масою тіла при пересуванні, включаючи аеробіку, оздоровчий біг, ігрові види спорту на полі, теніс, гімнастику і ходьбу (ходьба розглядається як вправа з навантаженням масою тіла низької інтенсивності). Вправи виконують із положення стоячи; впливають навантаженням на ділянки, найбільш схильні до ОП (хребет, проксимальний відділ стегна). Ці вправи зменшують рівень втрати кісткової тканини або приводять до деякого її приросту (на 1% на рік), принаймні, на короткий період часу. Біг на довгу дистанцію при ОП небажаний, а деякі вправи високої інтенсивності з навантаженням масою тіла, при яких обидві ноги відриваються від підлоги (наприклад стрибки), протипоказані. Ходьба порівняно

зі звичайною щоденною активністю ефективніша щодо приросту МЩКТ хребта і стегнової кістки. Приріст кісткової маси також залежить від дистанції: для досягнення найкращого ефекту необхідне поступове збільшення дистанції ходьби.

2. Силкові вправи, до яких відносять вправи, що виконуються через опір (підняття важкості, бодибілдінг, плавання, їзда на велосипеді, заняття на тренажерах, заняття з еластичними стрічками). При низькому опорі їх розглядають як вправи на витривалість. Підтверджено вплив силових вправ на збільшення м'язової сили і поліпшення деяких функціональних показників, наприклад швидкості ходьби, часу вставання зі стільця, а також на приріст МЩКТ у хребті й уповільнення втрати МЩКТ у стегні. Силкові вправи високої інтенсивності не завжди прийнятні для пацієнтів з ОП і частіше рекомендовані жінкам молодшого віку для профілактики ОП і падінь.

3. Заняття, направлені на тренування рівноваги, танці покращують реакцію і рівновагу у пацієнтів, знижують ризик падінь. Доведена ефективність комплексу вправ тайцзи у поліпшенні реакції та зниженні ризику падінь. На тренування координації направлені також і деякі інші вправи, які виконують у ходьбі, наприклад ходьба на носках, ходьба боком, ходьба при високому піднятті ніг, ходьба по одній лінії (п'ята до носка), а також вправи, що виконують в положенні стоячи на одній нозі, що приводить до поліпшення координації та зниження ризику падінь.

Вправи з вібрацією тіла пацієнта, що виконують на спеціальних віброплатформах, дозволяють зменшити вираженість болю у спині, поліпшити координацію й навіть сприяють приросту МЩКТ стегна після тривалого періоду виконання.

При ОП необхідні всі вищезазначені компоненти фізичних програм (вправи з навантаженням масою тіла, силові вправи, тренування рівноваги). Програми фізичних вправ при ОП мають бути наростаючими за інтенсивністю, розподілятися рівномірно і не повинні виконуватися пацієнтом за один раз. Позитивний ефект вправ на МЩКТ залежить від регулярності та частоти виконання вправ. Постійна підтримка мотивації, зокрема за допомогою освітніх програм, значно збільшує комплаєнтність пацієнтів до виконання вправ.

**Висновки:**

1. Вправи з навантаженням масою тіла при пересуванні знижують рівень кісткової втрати або приводять до деякого приросту кісткової маси, принаймні, протягом короткого періоду. Силкові вправи і вправи на витривалість меншою мірою асоціюються з вищою МЩКТ, ніж вправи з навантаженням масою тіла.

2. Індивідуально підібрані програми із включенням силових вправ, тренування рівноваги і ходьби знижують ризик падінь у жінок літнього віку.

3. Аеробіка і силові вправи підвищують МЩКТ хребта і приводять до уповільнення зниження МЩКТ у стегнової кістки, а ходьба — підвищує МЩКТ у хребті й стегні.

4. Фізичні вправи і ходьба приводять до поліпшення якості життя людей літнього віку.

5. При ОП необхідно використовувати комплекс компонентів фізичних програм: вправи з навантаженням масою тіла, силові вправи і тренування рівноваги, які мають бути частиною стратегії лікування.

6. Жінкам у будь-якому віці для профілактики ОП і поліпшення загального стану здоров'я слід виконувати програми фізичних вправ із включенням вправ з навантаженням масою тіла (наприклад ходьба).

7. Жінкам з ОП вправи високої інтенсивності з навантаженням масою тіла, що включають стрибки, протипоказані.

8. Для жінок літнього віку з ризиком падінь необхідно розробляти індивідуальні програми фізичних вправ, що включають ходьбу, тренування рівноваги і вправи на збільшення м'язової сили, з метою зниження ризику падінь і поліпшення якості життя.

9. Програми фізичної активності необхідно розробляти індивідуально, з урахуванням віку, діагнозу, супутніх захворювань і стану пацієнта.

### **Освітні програми**

Основна мета освітніх програм у лікуванні ОП — підвищення мотивації пацієнтів щодо діагностики ОП та виконання лікувально-профілактичних заходів. Вплив інформованості пацієнтів з питань ОП та проведення денситометрії, профілактики і лікування ОП оцінювали у ряді одномоментних досліджень і клінічних випробувань. При цьому досліджували найрізноманітніші види інформування пацієнтів (лістівки, брошури для пацієнтів, зокрема видані фармацевтами, лекції з демонстрацією матеріалу на слайдах, показ відеофільмів, бесіди по телефону, листи пацієнтам з інформацією про ОП, індивідуальні співбесіди, тривалі освітні програми з можливістю дискусії та інтерактивного спілкування).

Не завжди освітні програми спонукають пацієнтів до лікувально-профілактичних заходів. Частіше такий ефект мають освітні програми з використанням інтерактивних методів навчання. Отримання загальної інформації про ОП у листі або листівці може взагалі не вплинути на зміну способу життя та не спонукати почати лікування.

Обсяг освітніх програм також може бути різним. Доведено роль односпрямованих освітніх програм, присвячених вузьким питанням ОП (навчання раціональному харчуванню, застосування препаратів кальцію, профілактика ОП, виконання вправ) із подальшою зміною чинників, на які націлені ці програми. У ряді випадків навіть просте інформування пацієнтів про результати денситометрії може стимулювати до вживання більшої кількості молочних продуктів, застосування препаратів кальцію, але цей вплив не дає постійних результатів.

Більше мотивовані до обстеження і лікування пацієнти, які, крім освітніх програм, отримали рекомендації від лікаря (травматолога, лікаря загальної практики, фахівця



з ОП). Ще кращий і більш стійкий ефект досягається, якщо існує зв'язок травматолога з лікарем загальної практики й інформацію про ОП від травматолога отримує не лише пацієнт, але й лікар первинної ланки, якому надсилають дані про пацієнта та інформаційний супровід із клінічними рекомендаціями щодо діагностики і лікування ОП. При цьому частота проведення денситометрії зростає до 80–92%, а лікування ОП отримують 38–57% пацієнтів.

Висновки:

1. Освітні програми щодо ОП стимулюють пацієнтів до проведення лікувально-профілактичних заходів і підвищують прихильність до лікування. Найбільш ефективні освітні програми з використанням інтерактивних методів навчання або програми, що проводять серед пацієнтів з високим ризиком ОП і переломів.

2. Підвищення мотивації пацієнтів до проведення профілактичних і лікувальних заходів досягається при поєднанні отримання пацієнтом освітньої програми і рекомендацій від лікаря при індивідуальному консультуванні.

3. Наступність між травматологами і лікарями первинної ланки при наданні інформації як пацієнтові, так і лікареві, який лікує, підвищує прихильність до лікування пацієнтів із переломами кісток при низькому рівні травми.

4. Освітні програми рекомендовані всім пацієнтам з ОП, а також особам без ОП для стимуляції проведення профілактичних і лікувальних заходів і підвищення прихильності до лікування.

### Комплаєнс пацієнтів

Загальновідомо, що результат лікування ОП залежить від прихильності пацієнта до призначеної терапії.

Великою проблемою застосування будь-якого препарату при ОП є комплаєнс (прихильність пацієнта до дотримання рекомендацій). Основною причиною, мабуть, є відсутність явного симптоматичного ефекту від більшості засобів. Встановлено, що лише половина пацієнтів з ОП ретельно дотримується довгострокової терапії.

Низький комплаєнс до терапії доведений як при лікуванні пацієнтів з остеопенією, так і ОП. Встановлено, що комплаєнс пацієнтів знижується при тривалій терапії.

Результати дослідження E.S. Siris та співавторів (2006) (35 537 жінок, які застосували бісфосфонати протягом 5 років), в якому оцінювали загальну частоту переломів та окремо частоту переломів хребців і нехребцевих переломів протягом 24 міс лікування, показали, що при зниженні прихильності до терапії на 50% ризик переломів ставав таким самим, як і за її відсутності.

Низька прихильність до лікування ОП істотно підвищує ризик розвитку переломів і ускладнень ОП, які загрожують життю.

Одним із способів підвищення комплаєнсу є розробка схем із використанням препаратів з менш частим прийомом.

Також з цією метою рекомендують проводити систематичний моніторинг терапії для підтримки у пацієнта бажання продовжити її.

Для формування у хворого готовності до лікування з ним необхідно обговорити такі питання:

- пояснити суть захворювання і обґрунтувати необхідність фармакотерапії;
- аргументувати вибір конкретного препарату;
- розробити спільно з хворим план прийому препарату так, щоб схема вписувалася в щоденний розпорядок життя;
- хворий має бути інформований щодо прогнозованого часу настання і збереження ефекту;
- необхідно обговорити можливі побічні ефекти та дії хворого у разі їх появи;
- не уникати, а активно обговорювати з хворим вартісні аспекти лікування, переваги проведення повного курсу лікування;
- дати хворому рекомендації щодо зберігання препарату.

### Література

**Коваленко В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П.** (2011) Патогенетичні аспекти розвитку остеопорозу у пацієнтів із ревматологічними хворобами як основа концепції лікування. Частина 1. Системний вторинний остеопороз. Роль глюкокортикоїдів. Інші чинники розвитку. Укр. мед. часопис, 3(83): 43–50 (<http://www.umj.com.ua/article/13147>).

**Лесняк О.М., Беневоленская Л.И.** (ред.) (2009) Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. GEOTAR-Media, Москва, 272 с.

**Шварц Г.Я.** (2009) Витамин D, D-гормон и альфакальцитрол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Укр. ревматол. журн., 3(37): 63–69.

**Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D.L.** (2005) Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst. Rev., 3: CD000227.

**Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C.** et al. (2004) Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA, 291(16): 1999–2006.

**Black D.M., Delmas P.D., Eastell R.** et al. (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N. Engl. J. Med., 356(18): 1809–1822.

**Black D.M., Reiss T.F., Nevitt M.C.** et al. (1993) Design of the Fracture Intervention Trial. Osteoporos. Int., 3 (Suppl. 3): 29–39.

**Chesnut III C.H., Majumdar S., Newitt D.C.** et al. (2005) Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. J. Bone Miner. Res., 20(9): 1548–1561.

**Chesnut III C.H., Silverman S., Andriano K.** (2000) A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am. J. Med., 109(4): 267–276.

**Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C.** et al.; **Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE)** (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J. Bone Miner. Res., 19(8): 1241–1249.

**de Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A.** et al. (2004) Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporos Int., 15(8): 589–602.

**Dequeker J., Borghs H., Van Cleemput J.** et al. (2000) Transplantation osteoporosis and cor-

ticosteroid-induced osteoporosis in autoimmune diseases: experience with alfacalcidol. Z. Rheumatol., 59(Suppl. 1): 53–57.

**Dukas L., Schacht E., Mazor Z., Stähelin H.B.** (2005a) Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. Osteoporos Int., 16(2): 198–203.

**Dukas L., Schacht E., Stähelin H.B.** (2005b) In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. Osteoporos Int., 16(12): 1683–1690.

**Dykman T.R., Haralson K.M., Gluck O.S.** et al. (1984) Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. Arthritis Rheum., 27(12): 1336–1343.

**Eriksen E.F., Lyles K.W., Colón-Emeric C.S.** et al. (2009) Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. J. Bone Miner. Res., 24(7): 1308–1313.

**Faulkner K.A., Cauley J.A., Zmuda J.M.** et al. (2006) Higher 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. Osteoporos Int., 17(9): 1318–1328.

**Felsenberg D., Alenfeld F., Bock O.** et al. (1998) Placebo-controlled multicenter study of oral alendronate in postmenopausal osteoporotic women. FOSIT-Study-Group. Fosamax International Trial. Maturitas, 31(1): 35–44.

**Felsenberg D., Bock O., Börscht H.** et al. (2011) Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass. J. Musculoskelet. Neuronal. Interact., 11(1): 34–45.

**Francis R.M., Boyle I.T., Moniz C.** et al. (1996) A comparison of the effects of alfacalcidol treatment and vitamin D<sub>2</sub> supplementation on calcium absorption in elderly women with vertebral fractures. Osteoporos Int., 6(4): 284–290.

**Gaál J., Bender T., Varga J.** et al. (2009) Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a 1-year, open follow-up study. Rheumatol. Int., 30(1): 25–31.

**Gillespie L.D., Gillespie W.J., Robertson M.C.** et al. (2003) Interventions for preventing falls in elderly people. Cochrane Database Syst. Rev., 4: CD000340.

**Grossman J.M., Gordon R., Ranganath V.K.** et al. (2010) American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res. (Hoboken), 62(11): 1515–1526.

**Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K.** et al. (1999) Effects of risenedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA, 282(14): 1344–1352.

**Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K.** et al. (1999) Effects of risenedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA, 282(14): 1344–1352.

**Lane N.E., Sanchez S., Modin G.W.** et al. (2000) 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., 15(5): 944–951.

**Ledger G.A., Burritt M.F., Kao P.C.** et al. (1994) Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. J. Clin. Endocrinol. Metab., 79(1): 211–216.

**McDonald C.F., Zebaze R.M., Seeman E.** (2006) Calcitriol does not prevent bone loss in patients with asthma receiving corticosteroid therapy: a double-blind placebo-controlled trial. Osteoporos. Int., 17(10): 1546–1751.

**Müller K., Haahr P.M., Diamant M. et al.** (1992) 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine*, 4(6): 506–512.

**O'Donnell S., Moher D., Thomas K. et al.** (2008) Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J. Bone Miner. Metab.*, 26(6): 531–542.

**Orimo H.** (1994) Clinical application of 1 $\alpha$ (OH) D<sub>3</sub> in Japan. *Act. Rheumatol.*, 19: 27–30.

**Rackoff P.** (2009) Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin. Interv. Aging.*, 4: 207–214.

**Reginster J.Y., de Froidmont C., Lecart M.P. et al.** (1999) Alfacalcidol in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 65(4): 328–331.

**Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al.** (2004) Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in

the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol. Int.*, 24(2): 63–70.

**Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E., Rozeznal A.** (2007) Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol. Int.*, 27(5): 425–434.

**Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al.** (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 357(20): 2028–2039.

**Sato Y., Manabe S., Kuno H., Oizumi K.** (1999) Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in elderly patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 66(1): 64–68.

**Schacht E., Richey F., Reginster J.Y.** (2005) The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls

and fractures. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.*, 5(3): 273–284.

**Schwartz A.V., Bauer D.C., Cummings S.R. et al.; FLEX Research Group** (2010) Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J. Bone Miner. Res.*, 25(5): 976–982.

**Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J. et al.** (2006) Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin. Proc.*, 81: 1013–1022.

**Wüster C., Pereira-Lima J., Beck C. et al.** (1995) Quantitative Ultraschall-Densitometrie (QUS) zur Osteoporose-Risiko-Beurteilung: Referenzdaten für verschiedene Messstellen — Grenzen und Einsatzmöglichkeiten. *Der. Frauenarzt.*, 11: 1304–1314.

*При підготовці лекції використані ілюстрації, надані представництвом компанії «Тева» в Україні.*

## Тестовые вопросы

### 1. До групи високого ризику щодо розвитку ГКІ-ОП відносять пацієнтів, які застосовують ГК протягом:

- 3 днів
- 3 тиж
- 3 міс
- 3 років

### 2. Корекцію рівня D-гормону у пацієнтів із ГКІ-ОП проводять:

- за бажанням пацієнта
- обов'язково поєднано з основною терапією ОП
- не проводять
- на розсуд лікуючого лікаря

### 3. Монотерапія вітаміном D (800–1000 МО/добу):

- значно знижує ризик нових переломів
- суттєво не впливає на ризик нових переломів
- впливає лише на ризик переломів хребців
- впливає лише на ризик переломів шийки стегнової кістки

### 4. До активних метаболітів вітаміну D відносять:

- стронцію ранелат
- кальцидіол
- альфакальцидол

### 5. Для перетворення на D-гормон (кальцитріол) альфакальцидол має пройти метаболічні реакції у:

- печінці
- нирках
- печінці та нирках
- не потребує метаболічних реакцій, а є вже готовим D-гормоном

### 6. Терапевтична доза альфакальцидолу для лікування і профілактики різних типів ОП:

- 0,25 мкг/добу

- 0,5 мкг/добу
- 1,0 мкг/добу
- 2,0 мкг/добу

### 7. Оригінальним препаратом альфакальцидолу, зареєстрованим в Україні, є:

- Форкал
- Акласта
- Бівалос
- Альфа D<sub>3</sub>-Тева

### 8. Застосування якої з терапевтичних схем найбільш ефективно запобігає новим переломам у пацієнтів з ОП?

- вітамін D (1000 МО/добу) + кальцій (500 мг/добу)
- бісфосфонат у стандартному дозуванні (алендроновна кислота (70 мг/тиж) або золедроновна кислота (5 мг 1 раз на рік внутрішньовенно) + вітамін D (1000 МО/добу) + кальцій (500 мг/добу)
- бісфосфонат у стандартному дозуванні (алендроновна кислота (70 мг/тиж) або золедроновна кислота (5 мг 1 раз на рік внутрішньовенно) + альфакальцидол (1 мкг/добу)
- бісфосфонат у стандартному дозуванні (алендроновна кислота (70 мг/тиж) або золедроновна кислота (5 мг 1 раз на рік внутрішньовенно))

### 9. Застосування альфакальцидолу (1 мкг/добу) порівняно з вітаміном D (1000 МО/добу) при ГКІ-ОП:

- супроводжується більш ефективним зниженням частоти нових переломів
- супроводжується такою ж самою частотою нових переломів
- супроводжується вищою частотою нових переломів
- не впливає на частоту переломів

### 10. Ризик гіперкальціємії при застосуванні кальцитріолу

### порівняно

### з альфакальцидом є:

- значно нижчим
- значно вищим
- таким самим

### 11. Механізм дії бісфосфонатів полягає у:

- стимуляції резорбції кісткової тканини
- стимуляції кісткоутворення
- стимуляції кісткоутворення + пригніченні резорбції кісткової тканини
- пригніченні резорбції кісткової тканини

### 12. Застосування альфакальцидолу (1 мкг/добу) протягом 12 міс для профілактики розвитку ГКІ-ОП у пацієнтів, які отримують ГК у високому дозуванні:

- достовірно знижує МЩКТ у поперековому відділі хребта
- достовірно підвищує МЩКТ у поперековому відділі хребта
- достовірно не впливає на МЩКТ у поперековому відділі хребта
- немає вірної відповіді

### 13. До бісфосфонатів НЕ відносять:

- алендронову кислоту
- ібандронову кислоту
- стронцію ранелат
- золедронову кислоту

### 14. Самостійним незалежним фактором падінь у осіб похилого віку є:

- слабкість у нижніх кінцівках
- використання милиць
- СiСг <65 мл/хв
- застосування альфакальцидолу

### 15. До препаратів, які достовірно знижують частоту спонтанних падінь відносять:

- стронцію ранелат



- бісфосфонати
- кальцитоніни
- альфакальцидол

**16. До препаратів, які мають лише антирезорбтивну дію відносять:**

- стронцію ранелат
- альфакальцидол
- кальцитріол
- бісфосфонати

**17. До препаратів, які впливають як на резорбцію, так і на синтез кісткової тканини, НЕ відносять:**

- стронцію ранелат
- альфакальцидол
- бісфосфонати
- кальцитріол

**18. До препаратів, які впливають на процеси**

**резорбції кісткової тканини, кісткового синтезу, а також на стан м'язової системи, відносять:**

- стронцію ранелат
- бісфосфонати
- кальцидол
- альфакальцидол

**Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала**

**[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)**

**или**

**отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу:**

**01001, Киев-1, а/я «В»-82**

**с пометкой «Дистанционное обучение on-line»**

**Контактные данные:**

ФІО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_