

Джонатан Д. Адачи  
Вильям Дж. Бенсен  
Фернандо Бьянчи  
Альфред Сивидино  
Сэм Пиллерсдорф  
Рольф Дж. Себальдт  
Питер Тагвелл  
Мэрилин Гордон  
Марджори Стіл  
Колин Веббер  
Чарльз Г. Голдсмит

## ВИТАМИН D И КАЛЬЦИЙ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИД- ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА: 3-ЛЕТНЯЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НАБЛЮДЕНИЯ\*

### Ключевые слова:

остеопороз,  
кортикостероиды, витамин D,  
кальций.

**Резюме.** *Цель.* Определить эффективность и безопасность применения витамина D 50 000 ед./нед + кальция 1000 мг/сут для предупреждения развития кортикостероид-индуцированного остеопороза. *Методы.* Минимизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводили при участии пациентов, применявших кортикостероидную терапию, в университетском госпитале третичной медицинской помощи. Группа включала 62 пациента с ревматической полимиалгией, временным артериитом, астмой, васкулитом, системной эритематозной волчанкой. Оценкой первичного результата было изменение (%) минеральной плотности костной ткани (МПК) в поясничном отделе позвоночника у пациентов двух лечебных групп с момента включения до 36 мес исследования.

*Результаты.* МПК поясничного отдела позвоночника в группах пациентов, применявших витамин D + кальций, снизилась в среднем (SD) на 2,6% (4,1%) через 12 мес, на 3,7% (4,5%) — через 24 мес и на 2,2% (5,8%) — через 36 мес. В группе плацебо наблюдалось снижение на 4,1% (4,1%) через 12 мес, на 3,8% (5,6%) — через 24 мес и на 1,5% (8,8%) — через 36 мес. Наблюдаемая разница между группами не была статистически значимой. Разница через 36 мес составила -0,693% (95% доверительный интервал - 5,34-3,95).

*Выводы.* Витамин D + кальций могут помочь предотвратить раннюю потерю костной массы, которая наблюдается в поясничном отделе позвоночника, согласно измерениям денситометрии поясничного отдела позвоночника. **Длительное применение витамина D и кальция у пациентов, применяющих продолжительное лечение кортикостероидами, не оказалось эффективным.**

Общепринято считать, что применение кортикостероидов в супрафизиологических дозах приводит к возникновению клинически значимого остеопороза. В 1932 г. Кушинг впервые заметил сочетанное развитие гиперкортизолизма и потери костной массы [1]. При синдроме Кушинга это может быть единственным клиническим проявлением заболевания [2]. Исследования С. Bressot и соавторов [3], а также A.D. Adinoff, J.R. Hollister [4] продемонстрировали связь между кортикостероидной терапией и остеопорозом. В самом

деле A.D. Adinoff, J.R. Hollister выявили у пациентов с хроническими заболеваниями легких, что перелом позвонка возникает только у пациентов, применявших длительное лечение кортикостероидами, в сравнении с подобными больными, получавшими лечение периодически или не получали вовсе.

Точная патофизиология кортикостероид-индуцированного остеопороза неизвестна. Ясно, что наблюдается повышение при остеокластической резорбции кости и снижение при остеобластическом ко-

\*По материалам публикации: Jonathan D. Adachi, William G. Bensen, Fernando Bianchi, Alfred Cividino, Sam Pillersdorf, Rolf J. Sebaldt, Peter Tugwell, Marilyn Gordon, Marjorie Steele, Colin Webber, and Charles H. Goldsmith (1996) Vitamin D and Calcium in the Prevention of Corticosteroid Induced Osteoporosis: A 3 Year Followup. J. Rheumatol., 23: 995-1000.

От отделения ревматических заболеваний и факультета медицины, госпиталя Св. Джозефа, Университет Мак-Мастера; факультета клинической эпидемиологии и биостатистики, а также факультета радиологии, Университет Мак-Мастера, Гамильтон, Канада.

Дж.Д. Адачи, доктор, член Королевского терапевтического колледжа Канады (ЧКТКК); В.Дж. Бенсен, доктор, ЧКТКК, клинический адъюнкт-профессор; Ф. Бьянчи, доктор, ЧКТКК, клинический адъюнкт-профессор, факультет медицины, госпиталь Св. Джозефа; А. Сивидино, доктор, ЧКТКК, клинический адъюнкт-профессор, факультет медицины, Общесематическая больница Хендерсона; С. Пиллерсдорф, доктор, ЧКТКК, клинический адъюнкт-профессор, Университет Мак-Мастера; Р. Дж. Себальдт, доктор, ЧКТКК, клинический адъюнкт-профессор, Госпиталь Св. Джозефа, Университет Мак-Мастера; П. Тагвелл, доктор, ЧКТК, ЧАКТ, ЧКТКК, профессор и председатель, факультет медицины, Университет Оттавы; М. Гордон, медицинская сестра (МС); М. Стіл, МС; К. Веббер, доктор философии, профессор, факультет радиологии, Университет Мак-Мастера; Ч.Г. Голдсмит, доктор философии, профессор, факультет клинической эпидемиологии и биостатистики, Университет Мак-Мастера.

стеобразовании [5]. В большинстве случаев ранняя стадия потери костной массы отмечается из-за повышенной костной резорбции, в то время как потеря костной массы, которая наблюдается при дальнейшем лечении, возникает, вероятно, из-за пониженной скорости костеобразования. Терапия, направленная либо на снижение костной резорбции, либо на повышение костеобразования, может быть полезной в предотвращении потери костной массы и перелома позвонка.

Повышенная костная резорбция у лиц, принимающих кортикостероиды, по-видимому, частично опосредована паратиреоидным гормоном (ПТГ). Назначение кортикостероидов у людей привело к повышенной концентрации ПТГ, как при экстренном, так и длительном применении [6, 7]. Развитие вторичного гиперпаратиреоза наблюдалось вследствие комбинации пониженной внутренней абсорбции кальция и повышенного выделения кальция в мочу.

Механизм задержки всасывания кальция, вызванной кортикостероидами, неизвестен, но не является связанным с метаболизмом витамина D. T.J. Nahn предположил, что задержка абсорбции кальция связана с прямым вмешательством кортикостероидов в процессы внутренней абсорбции кальция через вмешательство синтеза белка [6]. Такое внутреннее блокирование абсорбции кальция можно преодолеть применением витамина D и кальция. Если это так, то развивающийся вторичный гиперпаратиреоз можно облегчить, снижая раннюю резорбцию кости у участников, получающих кортикостероидную терапию.

Витамин D и кальций могут иметь значение для предупреждения ранних стадий потери костной массы, вызванной приемом кортикостероидов. Ранняя работа T.J. Nahn и соавторов продемонстрировала повышение костной массы губчатой кости предплечья в период применения терапии витамином D + кальций [8, 9] у пациентов с установленным кортикостероид-индуцированным остеопорозом. Основываясь на этом доказательстве, специалисты в вопросах лечения остеопороза рекомендуют применять витамин D 50 000 ед./нед + кальций 500 мг/сут у тех, кто начал принимать лечение кортикостероидами [10]. Нами проведено исследование для определения эффективности витамина D и кальция в предупреждении развития кортикостероид-индуцированной потери костной массы.

## ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Участники.** Участники исследования находились на амбулаторном лечении в клинике третичной медицинской помощи больным остеопорозом. В исследование включали пациентов с полимиалгией ревматической (ПМР), временным артериитом (ВА), системной эритематозной волчанкой (СЭВ), васкулитом или астмой. Условием включения в исследование было, чтобы участники находились на амбулаторном лечении и их возраст составлял старше 18 лет. Они должны были начать принимать преднизон в течение 1 мес до включения в исследование, доза приема должна быть >10 мг/сут.

Из исследования исключали участников, если они: 1) принимали преднизон >1 мес в течение последних

2 лет в дозировке  $\geq 10$  мг/сут; 2) недавно (в течение 6 мес) получили лечение препаратами, известными своим влиянием на обмен веществ в костной ткани, такими как бифосфонаты, фторид натрия, эстроген, прогестерон, кальцитонин, фосфаты для перорального применения или фармакологическая доза витамина D; 3) имеют заболевания, известные своим влиянием на обмен веществ в костной ткани, такие как гипертиреоз, гиперпаратиреоз, остеомалация, злокачественное новообразование, почечная недостаточность; 4) имеют нестабильные заболевания, такие как гипертония, саркоидоз, нестабильные сердечно-сосудистые заболевания или инсулинозависимый диабет; 5) имеют текущую или предыдущую алкогольную или наркотическую зависимость; или 6) принимали исследуемые препараты в течение 4 нед. Наблюдение участников длилось более 3 лет.

В исследование были включены 62 участника по 31 в каждой группе. В группе лечения было 22 женщины и 9 мужчин, а в контрольной — 20 женщин и 11 мужчин. Средний (SD) возраст в группе лечения составил 63,8 (11,1) года, в контрольной — 67,4 (12,3) года. В основной группе было 25 пациентов с ПМР или ВА, 5 — с астмой, и 1 — с васкулитом. В контрольной группе было 26 пациентов с ПМР или ВА, 4 — с астмой, 1 — с СЭВ (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика	Исходные характеристики участников исследования	
	Группа	
	Витамин D + кальций (n=31)	Плацебо (n=31)
Пол (м/ж)	9/22	11/20
Возраст (лет), среднее (SD)	63,8 (11,1)	67,4 (12,3)
Преднизон (мг), среднее (SD)	21,2 (19,1)	16,6 (8,3)
МПК поясничного отдела позвоночника (г/см <sup>2</sup> ), среднее (SD)	71,9 (12,9)*	72,7(15,0)
Заболевания (n)		
ПМР/ВА	25	26
Астма	5	4
СЭВ/васкулит	1	1

\*n=30.

Один участник основной группы лечения был исключен из исследования, поскольку его исходное значение плотности кости в поясничном отделе позвоночника не смогли определить (см. табл. 1). За 36 мес отмечены 7 летальных исходов, 3 в основной лечебной группе и 4 — в группе плацебо. Причинами смерти в основной группе лечения были заболевания сердца (1) и злокачественная опухоль (2). Причинами смерти в группе плацебо были заболевания сердца (2), злокачественная опухоль (1) и дыхательная недостаточность (1). От дальнейшего наблюдения в течение исследования по причине их собственного нежелания отказались 14 участников: 8 в лечебной группе и 6 — в группе плацебо. За 36 мес исследования 9 участников в лечебной группе и 9 — в контрольной больше не принимали исследуемый препарат, поскольку они прекратили лечение преднизоном (табл. 2 и 3).

Средняя (SD) исходная доза преднизона в основной группе составляла 21,2 (19,1) и 16,6 (8,1) мг — в контрольной группе. Интервал между приемами преднизона равнялся от 10 до 50 мг/сут для группы плацебо и от 10 до 100 мг/сут — для группы, при-

нимающей витамин D + кальций. Изменения дозировки преднизона были сопоставимыми на протяжении всего исследования (табл. 4).

Таблица 2

Причины исключения из исследования		
Причина	Витамин D + кальций, участники (n)	Плацебо, участники (n)
Смерть	3	4
Отказ от наблюдения	8	6
Прекращение приема исследуемого препарата	9	9
<b>Всего</b>	<b>20</b>	<b>19</b>

Таблица 3

Период (мес)	Количественный состав групп в периоды исследования			
	Все включенные пациенты (n)		Принимающие преднизон в течение 36 мес (n)	
	Витамин D + кальций	Плацебо	Витамин D + кальций	Плацебо
Исходное значение	31	31	11	12
1	30	27	11	11
3	29	25	11	11
6	30	26	11	11
12	23	26	11	12
18	19	21	10	11
24	20	22	11	12
30	19	21	10	12
36	19	21	11	12

Таблица 4

Период (мес)	Доза преднизона (мг)			
	Все включенные пациенты, среднее (SD)		Принимающие преднизон в течение 36 мес среднее (SD)	
	Витамин D + кальций	Плацебо	Витамин D + кальций	Плацебо
Исходное значение	21,2 (19,1)	16,6 (8,1)	19,3 (10,8)	19,3 (11,0)
1	18,9 (20,2)	15,3 (5,9)	21,3 (20,4)	16,8 (8,4)
3	17,7 (20,5)	14,2 (5,8)	16,9 (14,9)	16,4 (6,9)
6	13,6 (15,5)	13,1 (11,0)	14,3 (15,7)	13,5 (6,8)
12	8,4 (10,0)	9,5 (6,6)	13,3 (12,2)	9,8 (6,4)
18	5,1 (4,4)	4,9 (3,4)	8,5 (2,4)	6,5 (2,7)
24	3,5 (3,4)	4,4 (5,7)	5,9 (2,3)	6,6 (6,4)
30	4,2 (5,3)	4,7 (7,2)	7,3 (15,3)	8,2 (7,9)
36	4,0 (5,1)	3,3 (6,1)	6,8 (5,0)	5,8 (7,1)

**Препараты.** Участникам был назначен витамин D 50 000 ед. 1 раз в неделю и кальций 1000 мг/сут или плацебо витамин D и плацебо кальций согласно алгоритму минимизации, разработанного с целью создания групп лечения одинаковых по возрасту, полу, заболеванию, длительности заболевания, а также начальной дозе преднизона. Начальная доза кальция в 1000 мг/сут была установлена для обеспечения адекватной дозы кальция с возможностью снижения дозы до рекомендуемой 500 мг/сут при наличии побочных эффектов. Участники исследования и персонал были распределены в группы лечения при помощи слепого метода. Участники продолжали принимать исследуемый препарат до тех пор, пока применяли кортикостероиды. Исследуемый препарат отменяли сразу после прекращения кортикостероидной терапии, его доза была снижена на 50% у пациентов с постоянной гиперкальциемией или гиперкальциемией. Это достигалось назначением исследуемого препарата витамина D 1 раз каждые 2 нед и снижением дозы

кальция до 500 мг/сут. Снижение дозы требовалось 1 участнику в лечебной группе и не потребовалось ни одному из группы плацебо.

**Измерение костной массы.** Минеральная плотность костной ткани (МПК) в поясничном отделе позвоночника измерялась между 2-м и 4-м позвонками методом двойной фотонной абсорбциометрией (ДФА) с использованием «Novo BMC LAB22a» в течение первой половины и потом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (ДРА) с использованием сканера DPX («Lunar Radiation Corporation», Медисон, Висконсин, США). Изменения наступали на разных этапах исследования для каждого участника, но были в общем сопоставимы между двумя группами. Измерения проводили на начальном этапе исследования, через 6; 12; 18; 24 и 36 мес. Сканеры поменяли в результате решения госпиталя перейти с оборудования на основе гадолиния на рентгеновские аппараты, которые отвергались по причине трудностей в получении гадолиния. Согласно одному исследованию [12], существует много предубеждений, которые могли привести к заметным трудностям в получении результатов, если для измерения МПК используются разные аппараты, даже если предыдущее сравнение значений МПК позвоночника с разных аппаратов имеет коэффициент корреляции от 0,94 до 0,99. В ходе исследования получена формула коэффициента пересчета для согласования данных, полученных на разной аппаратуре индивидуально. В нашем исследовании измерения в один и тот же день проводили на обоих аппаратах для каждого участника с целью установления соответствующего коэффициента пересчета. Измерения на фантоме за неделю демонстрировали коэффициент вариаций в 0,41% и максимальную разницу 1,5% — на сканере DPX. Из-за ограничения в субсидировании и большего влияния кортикостероидов на трабекулярную кость, МПК шейки бедра не определялась.

**Биохимия.** Уровень кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови измеряли при помощи системы «Technicon SMALL System» «Technicon Instruments», Тарритаун, Нью Йорк, США: номера методик Техникон SD4-0003FM9, SD4-0004FM9 и SD4-0006FM9 соответственно. После 3 дней диеты без гидроксипролина измеряли показатели суточного уровня кальция, креатинина и гидроксипролина в моче. Уровень гидроксипролина измеряли при помощи набора «Гипроностикон». Почечный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) измеряли методом радиоиммунологического исследования, используя набор «Immuno Nuclear Plasma/Urine cAMP». Уровень ПТГ измеряли методом радиоиммунологического исследования с применением набора «Immuno Nuclear Plasma».

**Анализ.** Первичный анализ был основан на модели «все пациенты, начавшие получать лечение». Наш анализ всех включенных пациентов содержал всю доступную информацию об участнике, вплоть до времени смерти или до тех пор, пока он не был исключен из исследования. За 36 мес было 19 участников в группе лечения и 21 — в контрольной группе. В отдельном анализе рассматривали только тех участников, которые продолжали принимать кортикостероиды в течение

36 мес исследования и предоставили весь комплект данных. За 36 мес таких было 11 участников в группе лечения и 12 — в контрольной. Первичный анализ разницы, выраженной в процентах, от начала исследования до 36 мес по МПК поясничного отдела позвоночника между группами был представлен методом двустороннего критерия Стьюдента. Все биохимические исследования были проанализированы двусторонним тестом. Уровень статистической значимости составил 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Биохимия.** Значительной разницы между группами на исходном этапе или в наблюдении за уровнем кальция, магния, фосфора и щелочной фосфатазы не наблюдалось (табл. 5). У всех участников отмечали нормальную функцию почек, определяемую нормальным исходным уровнем креатинина.

Уровень выведения кальция мочой повысился в обеих группах, но в группе, получающей витамин D + кальций, наблюдался более высокий показатель, чем в контрольной группе за первые 24 мес. После 24 мес анализ включения всех пациентов в группе, получающей витамин D + кальций, демонстрировал более низкий уровень выведения кальция, чем в контрольной; это, вероятно, свидетельствует о том, что многие в группе лечения перестали принимать витамин D + кальций, поскольку прекратили применение преднизона (рис. 1а). У тех, кто принимал преднизон в течение 36 мес, эта разница между группами сохранялась (рис. 1б).

Уровни ПТГ значительно не отличались между группами в любом из анализов. В общем уровне ПТГ повысился с начала исследования (табл. 6).

Уровень гидроксипролина в моче (см. табл. 6) повысился в группе плацебо и потом снизился за 12 мес. В анализе включения всех пациентов эти показатели потом повышались относительно исходного уровня, в то время как у тех, кто принимал преднизон в течение 36 мес, оставались неизменными на уровне значения, полученного через 12 мес. В группе лечения

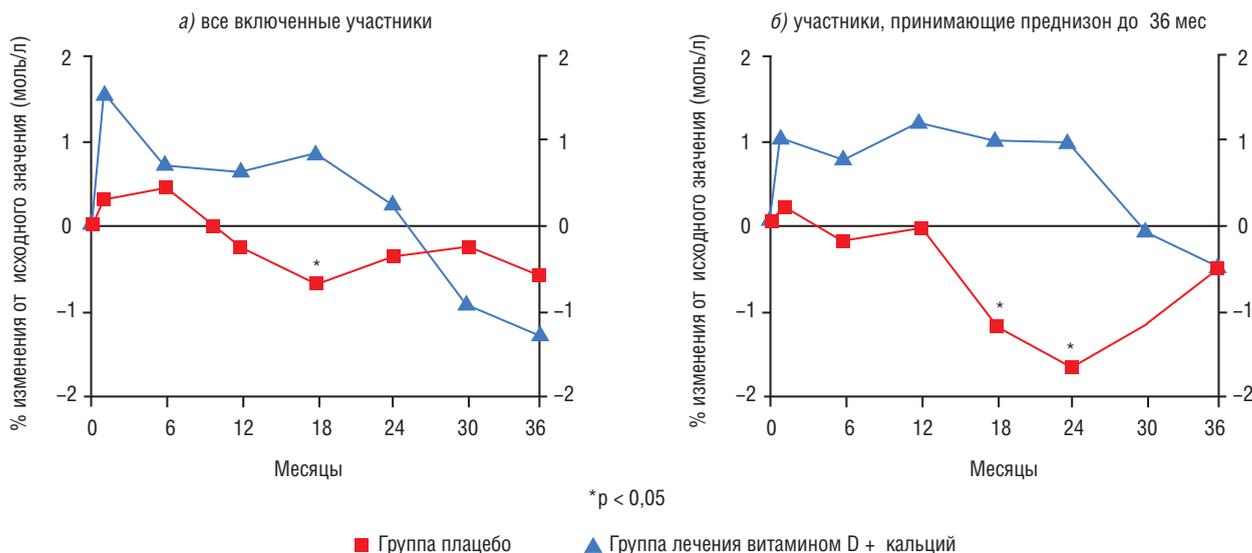
уровень гидроксипролина сразу снизился и оставался сниженным в сравнении с исходным значением.

Таблица 5

Показатель	Начальная биохимия	
	Витамин D + кальций среднее (SD)	Плацебо среднее (SD)
Кальций, ммоль/л	2,35 (1,17)	2,37 (1,01)
Магний, ммоль/л	0,88 (0,08)	0,88 (0,07)
Фосфор, ммоль/л	1,14 (0,14)	1,09 (0,12)
Щелочная фосфатаза, ед./л	90,7 (38,9)	87,8 (45,3)
ПТГ, мкг/л	0,47 (0,12)	0,51 (0,16)
Нефрогенная цАМФ, ммоль/л	13,0 (10,0)	12,3 (10,6)
Суточная моча		
Кальций, ммоль/сут	5,22 (2,34)	4,35 (2,31)
Гидроксипролин, мкмоль/ммоль Сг	23,2 (9,7)	18,5 (8,4)

Уровень нефрогенной цАМФ (см. табл. 6) значительно не отличался между группами согласно анализу включения всех пациентов; он был у большей части ниже в группе, принимающей витамин D + кальций, чем в контрольной группе. У тех, кто принимал преднизон в течение 36 мес, в группе лечения витамином D + кальций наблюдалось начальное снижение нефрогенной цАМФ по результатам проверки через 18 мес. В контрольной группе, наоборот, отмечали резкое повышение, которое сохранялось в течение 24 мес перед тем, как начать незначительно снижаться.

**Измерение костной массы.** Между группами сравнивали исходное значение МПК в поясничном отделе позвоночника (см. табл. 1). При помощи анализа включения всех пациентов нашего первичного результата измерений за 36 мес в группе, принимающей витамин D + кальций, среднее (SD) сокращение от исходного значения в поясничном отделе позвоночника составило 2,2% (5,8%) в сравнении со снижением в 1,5% (8,8%) в контрольной группе (табл. 7, рис. 2а). Снижение МПК в поясничном отделе позвоночника в первые 12 мес исследования в контрольной группе было более существенным, чем в группе лечения; однако, эти отличия не были статистически значимыми.



**Рис. 1.** Выделение кальция в суточной моче, процентное изменение относительно исходного значения: а) анализ всех включенных в исследование участников; б) участники, принимающие преднизон до 36 мес

Процентное изменение относительно исходного значения: значения нефрогенной цАМФ, гидроксипролина и ПТГ

Период (мес)	Все включенные пациенты, среднее уменьшение (SD)						Принимающие преднизон в течение 36 мес, среднее уменьшение (SD)					
	Нефрогенная цАМФ, ммоль/л		Гидроксипролин, ммоль/ммоль Сг		ПТГ, мкг/л		Нефрогенная цАМФ, ммоль/л		Гидроксипролин, ммоль/ммоль Сг		ПТГ, мкг/л	
	Вита-мин D + кальций	Плацебо	Вита-мин D + кальций	Плацебо	Вита-мин D + кальций	Плацебо	Вита-мин D + кальций	Плацебо	Вита-мин D + кальций	Плацебо	Вита-мин D + кальций	Плацебо
	кальций		кальций		кальций		кальций		кальций		кальций	
1	1,0 (11,1)	3,0 (10,1)	-5,8 (7,9)	0,5 (7,0)	-	-	-0,8 (6,1)	8,0 (11,7)	-7,3 (10,2)	2,0 (6,2)	-	-
6	2,3 (11,1)	2,4 (11,0)	-6,1 (11,5)	2,1 (7,9)	0,0 (9,6)	0,9 (12,6)	-2,9 (8,3)	9,4 (14,4)	-6,2 (15,0)	6,4 (8,0)	2,3 (7,4)	7,8 (10,3)
12	-0,2 (14,7)	1,0 (10,4)	-2,4 (10,0)	-1,4 (10,6)	3,5 (14,2)	8,6 (26,7)	-1,4 (4,7)	6,9 (14,7)	-2,0 (8,2)	-3,9 (7,3)	6,1 (13,5)	0,0 (7,5)
18	4,5 (10,8)	6,4 (7,5)	-7,2 (14,9)	-0,3 (8,2)	-	-	4,4 (4,6)	7,6 (12,7)	-6,6 (18,0)	-4,0 (8,0)	-	-
24	5,9 (11,2)	4,8 (8,8)	-5,8 (14,3)	2,7 (8,4)	8,2 (17,5)	5,6 (28,8)	4,6 (6,0)	8,3 (12,6)	-7,5 (16,0)	-2,3 (8,7)	14,1 (16,4)	1,3 (15,3)
30	-0,1 (7,1)	3,3 (6,4)	-6,3 (14,4)	2,3 (8,0)	-	-	0,1 (7,6)	1,8 (8,2)	-7,1 (18,0)	-3,4 (5,4)	-	-
36	1,5 (11,4)	5,7 (4,3)	-3,7 (11,4)	5,7 (6,4)	10,9 (21,0)	4,8 (18,7)	6,0 (2,6)	5,9 (11,4)	-6,9 (12,6)	4,7 (6,1)	18,5 (19,3)	6,4 (19,4)

\*Измерения ПТГ не были представлены через 1; 18 и 30 мес.

Таблиця 7

Изменения значений МПК поясничного отдела позвоночника относительно начального значения

Период (мес)	Все включенные пациенты, среднее (SD)		Принимающие преднизон в течение 36 мес, среднее (SD)	
	Витамин D + кальций	Плацебо	Витамин D + кальций	Плацебо
	% сокращения относительно нач. знач. (SD)		% сокращения относительно нач. знач. (SD)	
6	0,9 (3,5)	2,7 (3,2)	2,5 (5,1)	4,1 (6,4)
12	2,6 (4,1)	4,1 (4,1)	4,9 (3,9)	8,0 (7,3)
18	4,6 (4,7)	4,1 (5,1)	7,6 (4,6)	10,7 (4,2)
24	3,7 (4,5)	3,8 (5,6)	8,2 (5,6)	8,6 (7,3)
30	3,4 (4,7)	2,9 (6,9)	7,1 (6,0)	6,8 (8,6)
36	2,2 (5,8)	1,5 (8,8)	4,2 (7,0)	9,0 (6,0)

Если мы включим только тех участников, которые продолжали кортикостероидную терапию до конца исследования, тогда среднее (SD) сокращения в группе, принимающей витамин D + кальций, составит 4,2% (7,0%), а в контрольной группе — 9,0% (6,0%) (см. табл. 7, рис. 2б). Разница между группами остается статистически незначительной. Отметим, что у участников, продолжающих принимать кортикостероиды в течение всего исследования, наблюдалось линейное сниже-

ние МПК в обеих группах, причем в первые 18 мес исследования в контрольной группе потеря МПК была в 2 раза выше.

**Переломы.** Все участники на начальном этапе исследования, а потом ежегодно, делали рентген для выявления переломов, о чем свидетельствовало уменьшение высоты позвонков как минимум на 15% [7]. На начальном этапе было 6 пациентов с 14 переломами позвонков в группе плацебо, и 8 участников с 13 переломами в основной группе. После 3 лет появилось 6 новых переломов у 5 участников в группе плацебо, 4 новых перелома у 3 участников в основной группе лечения. Эти отличия не были статистически значимыми.

**Побочные эффекты.** Случаев гиперкальциемии не выявлено. Гиперкальциурия, определенная нашей больничной лабораторией как выведение кальция мочой  $\geq 7,0$  ммоль/сут, случалась часто у участников, принимающих кортикостероиды. Определили 7 участников в группе плацебо и 14 в группе, принимающей витамин D + кальций, у которых наблюдались случаи гиперкальциурии. За время проведения исследования ни у одного участника не выявили образования камней в почках.

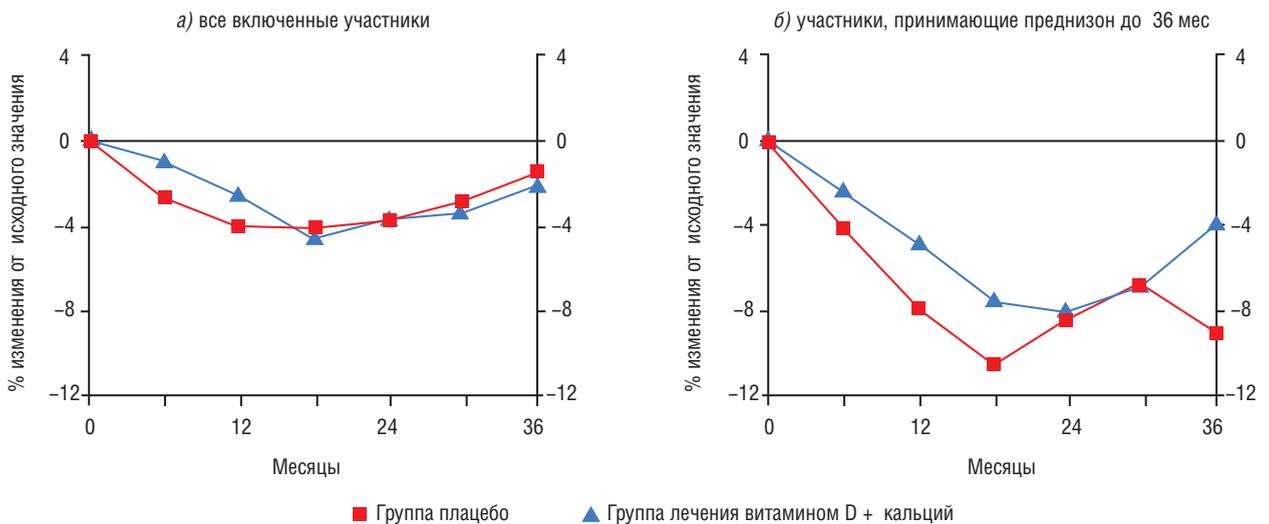


Рис. 2. МПК поясничного отдела позвоночника, процентное изменение относительно исходного значения: а) анализ всех включенных в исследование участников; б) участники, принимающие преднизон до 36 мес

## ОБСУЖДЕНИЕ

Витамин D с применением кальция рассматривался как лечение кортикостероид-индуцированного остеопороза с конца 1970-х годов, когда T.J. Hahn и другие изучили влияние различных комбинаций витамина D и кальция в лечении кортикостероид-индуцированного остеопороза [8, 9]. T.J. Hahn и B.H. Hahn [8] исследовали участников, применявших витамин D 50 000 ед. 3 раза в неделю + кальций 500 мг/сут, и сравнивали их с теми, кто не принимал витамин D + кальций. Участников исследования отбирали по возрасту, полу, диагнозу, дозировке и длительности применения кортикостероидов; однако, они не были рандомизированы по группам терапии, и неизвестно, назначали ли исследователи лечение открыто или получали результаты с помощью слепого метода. В группе пациентов, применявших витамин D, отмечено значительное увеличение как диафизарной, так и метафизарной костной массы, в то время как в контрольной группе отмечалось уменьшение массы через 12,5 мес. О частоте переломов не сообщалось. В исследовании основная группа лечения получала 25-гидроксивитамин D (25-OHD) в дозировке 40 мкг + кальций 500 мг/сут, в то время как контрольная группа продолжала не принимать эти препараты. Через 14,5 мес терапии участники основной группы лечения продемонстрировали увеличение как диафизарной, так и метафизарной костной массы, а в контрольной группе наблюдалось ее уменьшение [8]. Эти участники отличались от задействованных в проведенных нами исследованиях, поскольку у них развивалась кортикостероид-индуцированная потеря костной массы.

В других последующих исследованиях применения 25-OHD и кальция T.J. Hahn и B.H. Hahn и другие ученые наблюдали 17 участников, применявших 25-OHD, 40–100 мкг/сут + кальций 500 мг/сут, и сравнивали их с 15 участниками, подобранными по возрасту, полу, диагнозу, дозировке и длительности стероидной терапии, которые применяли кальций в минимальной дозе 100 мг/сут. Уровень костной массы измерялся до начала лечения и через 1 год после. Выявили существенное повышение МПК лучевой кости в группе, принимающей 25-OHD + кальций, и незначительное снижение МПК в контрольной группе. В основной группе сохранялось улучшение показателей костной массы лучевой кости в сравнении с контрольной до 18 мес. Недостатком этого исследования является то, что участники не были распределены по группам согласно схемам лечения и, таким образом, две группы могли постоянно отличаться, исследование не было слепым, а также не были описаны клинически значимые результаты относительно переломов и осложнений лечения, таких как гиперкальциемия. В очередной раз эти участники отличаются от пациентов, принимавших участие в проведенном нами исследовании, поскольку им установлен диагноз кортикостероид-индуцированной потери костной массы. К тому же, в исследованиях, проведенных T.J. Hahn и B.H. Hahn [8], а также

T.J. Hahn и соавторами [9], не установлено, ведет ли лечение витамином D + кальций к длительному клинически важному эффекту.

Основываясь на положительных результатах лечения витамином D и 25-OHD, полученных T.J. Hahn и соавторами [9], T.R. Dукман и соавторы [13] изучали, оказывает ли более положительную реакцию 1,25-дигидроксивитамин D (1,25-OH<sub>2</sub>D), более сильный стимулятор внутреннего всасывания кальция. Ученые провели двойное слепое рандомизированное исследование продолжительностью 18 мес, сравнивая эффект перорального применения кальция + 1,25-OH<sub>2</sub>D с применением кальция + плацебо на костную массу предплечья у 23 участников с ревматическими заболеваниями кортикостероид-индуцированного остеопороза. У всех участников в начале исследования был низкий уровень внутренней абсорбции кальция. Они не наблюдали потерю костной массы предплечья в контрольной группе, однако в конце исследования отметили небольшое, статистически незначимое, увеличение костной массы в обеих группах. К тому же, переломы были частыми в обеих группах, у 3 из 13 в группе лечения, и у 4 из 10 в группе плацебо. Эти результаты доказывают, что 1,25-OH<sub>2</sub>D в дозировке 0,4 мкг/сут не является эффективным в лечении кортикостероид-индуцированного остеопороза; однако из-за маленького размера исследуемых групп в ходе испытания был упущен небольшой, но все же клинически важный лечебный эффект.

P. Sambrook и соавторы провели исследование с участием 103 пациентов, начиная кортикостероидную терапию при различных условиях [14]. Все они применяли кальций 1000 мг/сут и в течение 1 года либо кальцитриол (25-OHD<sub>3</sub>) 0,5–1,0 мкг/сут + кальцитонин лосося, 400 ед./сут интраназально (1-я группа), кальцитриол + плацебо назальный спрей (2-я группа), либо двойное плацебо (3-я группа). Ученые выявили, что у пациентов, получавших лечение кальцием (3-я группа), потеря костной массы поясничного отдела позвоночника в 1-й год составила в среднем (SD) 4,3% (5,5%), в то время как у лиц, принимавших кальций, кальцитриол + кальцитонин (1-я группа) потеря костной массы составила 0,2% (6,5%), и у пациентов, получавших кальцитриол + кальций (2-я группа) — 1,3% (5,6%). Разница между 1-й и 3-й группой и 2-й и 3-й группой была статистически значимой (p=0,0001 и p=0,026 соответственно), в то время как разница между 1-й и 2-й группой не была статистически значимой (p=0,94). В общем результаты исследования свидетельствовали о том, что кальцитриол и кальцитонин в сочетании с кальцием были лучше в предупреждении потери костной массы в поясничном отделе позвоночника, чем кальций + плацебо. Лечение не повлияло значительным образом на потерю костной массы в шейке бедра и дистальный радиус.

Эти результаты доказывают, что различные комбинации витамина D и кальция могут иметь значение в профилактике кортикостероид-индуцированного остеопороза [8, 9, 13, 14]. Бази-

руясь на результатах исследований, проведенных с использованием различных способов измерения и разных фармакологических комбинаций, можно сделать вывод, что применение витамина D перспективно, но требует дальнейшего изучения. Отметим, что гиперкальциемию и гиперкальциемию часто выявляют у пациентов, применяющих препараты, содержащие витамин D; поэтому рекомендуется ограничить их применение у людей с высоким риском возникновения остеопороза, тех, кто требует наблюдения специалистов.

Наше исследование доказывает, что применение витамина D + кальций положительно влияет при ранних стадиях резорбтивных изменений в минеральном обмене веществ костной ткани у участников, получающих кортикостероидную терапию. Изменения в нефрогенной цАМФ, отмечаемые в группе плацебо у тех, кто принимал преднизон до 36 мес, сравниваются с результатами других исследований, которые подтверждают вторичный гиперпаратиреоз как механизм потери костной массы у участников, принимающих кортикостероиды. Витамин D + кальций могут сократить это резкое повышение нефрогенной цАМФ и, таким образом, изменить степень заболевания гиперпаратиреозом. Повышение гидроксипролина и кальция в моче в контрольной группе свидетельствует о резорбции костной ткани, в то время как в группе, получающей витамин D + кальций, наблюдается снижение уровня гидроксипролина, что свидетельствует об уменьшении резорбции костной ткани. Повышение содержания кальция в моче в основной группе прогнозируемо и подтверждает повышение внутреннего всасывания кальция. Изменения в МПК в течение первых 18 мес исследования соответствуют этим данным.

Прогрессирующая потеря МПК наблюдается в течение первых 18 мес терапии. В течение 18 мес доза преднизона снизилась до 7,5 мг/сут в обеих группах. При таком снижении дозы отмечается повышение МПК, что подтверждает важное восстановление костной массы при снижении дозы преднизона.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о трудностях в проведении исследований для предупреждения кортикостероид-индуцированной потери костной массы в течение длительного периода времени. С одной стороны, множество участников подверглись кортикостероидной терапии и в результате могли прекратить лечение. С другой стороны, в исследовании были включены много лиц пожилого возраста и больных участников, которые могли отказаться от длительного наблюдения, в особенности, в случае внезапных обострений их основных заболеваний. В единичных случаях наступал летальный исход вследствие основных заболеваний или других сопутствующих заболеваний. Изменение дозы преднизона, в частности снижение ниже критического уровня, может помочь обобщить любые выводы об улучшении плотности костной массы.

Нами сделан вывод, что применение витамина D 50 000 ед./нед + кальций 1000 мг/сут может

быть полезными в предупреждении ранних стадий кортикостероид-индуцированной потери костной массы. Однако полученные результаты не дают оснований для выводов относительно эффективности длительной терапии и профилактики переломов вследствие относительно небольшой численности участников исследования и высокого индекса выбывших из него. Требуется проведение более масштабного исследования для того, чтобы сделать выводы о профилактике переломов при помощи терапии витамином D + кальций.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражаю благодарность Ayerst, Канада, за обеспечение кальция карбонатом и плацебо.

**Список литературы см.** в оригинальной публикации: Jonathan D. Adachi, William G. Bensen, Fernando Bianchi, Alfred Cividino, Sam Pillersdorf, Rolf J. Sebaldt, Piter Tugwell, Marilyn Gordon, Marjorie Steele, Colin Webber, and Charles H. Goldsmith (1996) *Vitamin D and Calcium in the Prevention of Corticosteroid Induced Osteoporosis: A 3 Year Followup. J. Rheumatol.*, 23: 995–1000.

## ВІТАМІН D І КАЛЬЦІЙ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ КОРТИКОСТЕРОЇД-ІНДУКОВАНОМУ ОСТЕОПОРОЗУ: 3-РІЧНА ТРИВАЛІСТЬ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

**Джонатан Д. Адачі, Вільям Дж. Бенсен, Фернандо Бьянчі, Альфред Сівідіно, Сем Піллерсдорф, Рольф Дж. Себальдт, Пітер Тагвелл, Мерилін Гордон, Марджорі Стіл, Колін Веббер, Чарльз Г. Голдсміт**

**Резюме.** *Мета.* Визначити ефективність і безпеку застосування вітаміну D 50 000 од./тиж + кальцій 1000 мг/добу для запобігання розвитку кортикостероїд-індукованого остеопорозу.

*Методи.* Мінімізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю пацієнтів, які застосовували кортикостероїдну терапію, проводили в університетському госпіталі третинної медичної допомоги. Група включала 62 пацієнти з ревматичною поліміалгією, тимчасовим артеріїтом, астмою, васкулітом, системною еритематозною вовчанкою. Оцінкою первинного результату була зміна (%) мінеральної щільності кісткової тканини (МПК) у поперековому відділі хребта у пацієнтів двох лікувальних груп від моменту включення до 36 міс дослідження.

*Результати.* МПК поперекового відділу хребта у групах пацієнтів, які одержували вітамін D + кальцій, знизилася в середньому (SD) на 2,6% (4,1%) через 12 міс, на 3,7% (4,5%) — через 24 міс і на 2,2% (5,8%) — через 36 міс. У групі плацебо спостерігалася зниження на 4,1% (4,1%) через 12 міс, на 3,8% (5,6%) — через 24 міс і на 1,5% (8,8%) — через 36 міс. Спостережувана різниця між групами не була статистично значимою. Різниця через 36 міс становила -0,693% (95% довірчий інтервал — 5,34–3,95).

**Висновок.** Вітамін D + кальцій можуть допомогти запобігти ранній втраті кісткової маси, яка спостерігається в поперековому відділі хребта, згідно з вимірами денситометрії поперекового відділу хребта. **Тривале застосування вітаміну D + кальцій у пацієнтів, які застосовують тривале лікування кортикостероїдами, не виявилось ефективним.**

**Ключові слова:** остеопороз, кортикостероїди, вітамін D, кальцій.

### VITAMIN D AND CALCIUM IN THE PREVENTION OF CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS: A 3 YEAR FOLLOWUP

Jonathan D. Adachi, William G. Bensen,

Fernando Bianchi, Alfred Cividino,

Sam Pillersdorf, Rolf J. Sebaldt, Peter Tugwell,

Marilyn Gordon, Marjorie Steele, Colin Webber,

Charles H. Goldsmith

**Summary.** *Objective.* To determine the efficacy and safety of vitamin D 50.000 units/week and calcium 1.000 mg/uay in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis.

*Methods.* A minimized double blind, placebo controlled trial in corticosteroid treated subjects in a tertiary care university affiliated hospital. The sample was 62 subjects with polymyalgia rheumatica, temporal arteritis, asthma, vasculitis, or systemic lupus erythematosus. The primary outcome measure was the percentage change in bone mineral density (BMD) of the lumbar spine in the 2 treatment groups from baseline to 36 mo followup.

*Results.* BMD of the lumbar spine in the vitamin D and calcium treated group decreased by a mean (SD) of 2.6% (4, 1%) at 12 mo, 3.7% (4.5\*) at 24 mo, and 2.2% (5.8%) at 36 mo. In the placebo group there was a decrease of 4, 1% (4, 1%) at 12 mo, 3.8% (5.6%) at 24 mo, and 1.5% (8.8%) at 36 mo. The observed differences between groups were not statistically significant. The difference at 36 mo was -0.693% (95% CI -5.34, 3.95).

*Conclusion.* Vitamin D and calcium may help prevent the early loss of bone seen in the lumbar spine as measured by densitometry of the lumbar spine. **Longterm vitamin D and calcium in those undergoing extended therapy with corticosteroids docs not appear to be beneficial.**

**Key words:** osteoporosis, corticosteroids, vitamin D, calcium. □

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Низкие дозы АСК сокращают риск рака толстой кишки

По материалам [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com); [www.bbc.co.uk](http://www.bbc.co.uk)

Сегодня ацетилсалициловая кислота (АСК) известна не только в качестве противовоспалительного и жаропонижающего препарата, но также в качестве средства, оказывающего анти-тромбоцитарное действие, снижающего риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти. И вот ученые открыли еще одну дополнительную выгоду применения этого препарата.

Опубликованные в авторитетном медицинском журнале «The Lancet» результаты исследований показали, что ежедневный прием АСК в низких дозах способствует сокращению риска развития рака толстой кишки на 24% и на 1/3 может снизить вероятность смертельных случаев вследствие этого заболевания. Результаты более ранних исследований продемонстрировали, что прием АСК в высоких дозах может предотвратить развитие рака толстой кишки, однако это связано с побочными эффектами, которые превосходят выгоды, отмечают исследователи.

Для того чтобы понять, каково соотношение риск/польза при применении АСК в низких дозах, исследователи проанализировали результаты четырех рандомизированных клинических

испытаний, в которые были вовлечены в общей сложности 14 033 человека, получавших ежедневно АСК в низких (75–300 мг) дозах или плацебо. Исследования продолжались около 20 лет. В результате ученые выявили, что прием АСК в низких дозах, которые участники принимали в течение всего времени исследований, почти на четверть снизили риск развития рака толстой кишки по сравнению с плацебо, а риск того, что пациент может умереть вследствие этого же заболевания, был ниже на 35% по сравнению с плацебо. При этом медики отмечают весьма незначительные побочные действия при применении АСК в невысоких дозах. Результаты исследования также показали, что не наблюдалось какой-либо дополнительной выгоды среди пациентов, принимающих АСК в ежедневной дозировке выше 75 мг.

Согласно статистике, — сообщает служба «BBC News», — среди онкологических заболеваний рак толстой кишки занимает третье место; он развивается у каждого 20-го британца. Ежегодно от этой болезни в Великобритании умирают 16 тыс. человек. Это подтолкнуло британское правительство к тому, чтобы принять срочные меры для борьбы с данным заболеванием. Так, в октябре текущего года было объявлено о начале запуска проекта программы по обследованию всех жителей страны в возрасте старше 55 лет по поводу рака толстой кишки.