ОБЗОРЫ

Глюкокортикоидный остеопороз: особенности терапии

Н.В. Торопцова[1], И.А. Баранова[2]

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва; [2]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Глюкокортикоиды (ГК) широко используются для лечения больных с системными ревматическими заболеваниями, что позволят улучшить качество их жизни и существенно увеличить ее продолжительность. В то же время прием ГК связан с развитием серьезных побочных эффектов, избежать которые не всегда возможно. Одним из таких осложнений является остеопороз (ОП), который приводит к повышенному риску переломов. В статье представлены последние клинические рекомендации по лечению и профилактике глюкокортикоидного остеопороза (ГП-ЛП), особенности ведения больных в зависимости от их возраста.

Ключевые слова: *глюкокортикоидный остеопороз; остеопоротические переломы; бисфосфонаты; алгоритм FRAX.*
Контакты: *Наталия Владимировна Торопцова* ***epid@irramn.ru***
Для ссылки: *Торопцова НВ, Баранова ИА. Глюкокортикоидный остеопороз: особенности терапии. Современная ревматология. 2013;(4):33–7.*

Glucocorticoid osteoporosis: specific featres of its therapy

N.V. Toroptsova[1], I.A. Baranova[2]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Glucocorticoids (GC) are extensively used to treat patients with systemic rheumatic diseases, which can improve their quality of life and substantially increase its span. At the same time their use is associated with the development of serious adverse reactions that cannot be always avoided. One of such complications is osteoporosis (OP) that gives rise to an increased risk for fractures. The paper gives recent clinical guidelines for the treatment and prevention of GC OP and the specific features of management in patients in relation to their age.

Key words: *glucocorticoid osteoporosis; osteoporotic fracture; bisphosphonates; FRAX algorithm.*
Contact*: Natalia Vladimirovna Toroptsova* ***epid@irramn.ru***
For reference: *Toroptsova NV, Baranova IA. Glucocorticoid osteoporosis: specific featres of its therapy. Modern Rheumatology Journal. 2013;(4):33–7.*

DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2436*

Глюкокортикоиды (ГК) – стероидные гормоны, которые синтезируются корой надпочечников. В качестве лекарственных средств в середине прошлого столетия ГК начали использовать после того, как они были выделены и произведены их синтетические аналоги. В настоящее время ГК применяют в медицине для лечения пациентов не только с надпочечниковой недостаточностью, но и с другими заболеваниями, благодаря противовоспалительным, иммунодепрессивным, противоаллергическим, противошоковым и другим свойствам этих препаратов.

ГК широко используют при системных ревматических заболеваниях, что позволило улучшить качество жизни больных и существенно увеличить ее продолжительность. Вместе с тем лечение ГК может сопровождаться развитием серьезных побочных эффектов, избежать которые не всегда удается. Так, применение системных ГК считается одним из наиболее значимых факторов риска развития остеопороза (ОП).

Глюкокортикоидный остеопороз (ГК-ОП) является наиболее частой и тяжелой формой вторичного ОП и характеризуется быстрой потерей костной массы и повышением вероятности переломов уже в ранние сроки после начала ГК-терапии, что делает необходимой первичную профилактику переломов у пациентов группы высокого риска.

Развитие ГК-ОП связано с прямым действием ГК на клетки костной ткани: они усиливают костную резорбцию и подавляют костеобразование.

ГК оказывают прямое влияние на активность остеобластов, замедляя их дифференцировку, и усиливают апоптоз остеобластов и остеоцитов, что считается одной из основных причин развития ГК-ОП. ГК также ослабляют синтез проколлагена I типа – предшественника коллагена I типа, на долю которого приходится 90% органического матрикса кости. Вследствие нарушений синтеза коллагена I типа и повышенной продукции ингибиторов минерализации происходит повреждение состава костного матрикса. Кроме того, ГК уменьшают выработку простагландинов, местных факторов роста костной ткани (ИФР1, ТФРβ), в результате чего подавляется костеобразование [1]. По данным ряда гистоморфометрических исследований, вследствие прямого действия ГК на формирование кости количество обновленной кости в каждом цикле ремоделирования сокращается на 30% [2].

ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике, способствуют уменьшению тубулярной реабсорбции кальция в почках, повышению его экскреции с мочой, что ведет к развитию вторичного гиперпаратиреоза, который активирует процессы резорбции в костной ткани. Кроме того, резорбтив-

ный эффект ГК объясняется их влиянием на систему регуляторных белков, играющих важную роль в процессе ремоделирования костной ткани – систему остеопротегерин/RANK/RANKL. Установлено, что ГК снижают продукцию остеопротегерина и увеличивают выработку RANK-лиганда. Это приводит к стимуляции пролиферации и повышению резорбтивной активности остеокластов [3].

Еще одним фактором развития ГК-ОП является подавление ГК секреции половых гормонов, играющих ключевую роль в костном обмене. У мужчин, получающих ГК, происходит дозозависимое снижение уровня тестостерона в сыворотке крови по сравнению с контролем, что, возможно, связано с подавлением секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг гормона и прямым негативным влиянием ГК на продукцию тестостерона в яичках. У женщин также снижается секреция эстрогенов яичниками. Все это ведет к усилению костной резорбции.

Немаловажное значение придается действию ГК на клетки мышечной ткани и нервно-мышечную проводимость, повышающему риск развития мышечной слабости и вероятность падений и переломов.

По данным зарубежных исследований, частота применения пероральных и парентеральных ГК у мужчин и женщин не различается, но увеличивается с возрастом. Метаанализ проспективных популяционных исследований, проведенных в различных странах мира, показал, что среди принимавших пероральные ГК в тот или иной период жизни доля лиц в возрасте 30 лет составляет 3%, увеличиваясь до 5,2% в возрастной группе 80 лет [4]. В многонациональном популяционном проспективном наблюдательном исследовании GLOW, включавшем 60 393 женщины в возрасте ⩾55 лет, пероральные ГК в период исследования принимали в среднем 3,1% (от 2,7 до 4,6%) опрошенных пациенток [5].

Установлено, что лечение ГК уже в течение 3 мес может приводить к повышению риска переломов. Метаанализ данных 7 проспективных когортных исследований продемонстрировал, что прием ГК в прошлом и настоящем ассоциировался со значительным увеличением риска любых переломов, остеопоротических переломов и переломов проксимального отдела бедра. Повышение вероятности переломов отмечено у лиц всех возрастных групп старше 50 лет и было одинаковым у мужчин и женщин [4]. В ретроспективном когортном исследовании в Великобритании была выявлена связь между суточной дозой пероральных ГК и риском переломов: увеличение риска наблюдалось при применении даже низких суточных доз ГК (<2,5 мг), и этот риск возрастал при приеме более высоких доз [6]. В ряде исследований, выполненных в различных популяциях, было отмечено повышение риска переломов при лечении ГК больных с нормальной или незначительно сниженной минеральной плотностью кости (МПК), что может быть обусловлено воздействием ГК на качество кости. При одинаковых показателях МПК риск переломов у больных ГК-ОП выше, чем при постменопаузальном ОП [7].

При ГК-ОП выбор терапии зависит не только от дозы ГК, но и от возраста у мужчин и фертильности у женщин.

Таблица **1**. *Критерии назначения терапии ГК-ОП женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте 50 лет и старше, которым проводится или планируется длительное (⩾3 мес) лечение пероральными ГК*

Уровень доказательности	Наличие ⩾1 из следующих критериев
A	Возраст ⩾70 лет
A	Низкоэнергетические переломы в анамнезе или на фоне приема ГК
D	Высокие дозы ГК (⩾ 7,5 мг/сут)
B	При измерении МПК Т-критерий ⩽ -1,5 стандартного отклонения

Женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте ⩾50 лет, которым проводится или планируется длительная (⩾3 мес) терапия ГК, лечение противоостеопоротическими препаратами следует назначать в том случае, если у них имеется перелом при минимальной травме (при падении с высоты собственного роста или спонтанный перелом) в анамнезе. В этих условиях диагноз ОП ставят на основании клинических данных, при этом показатели денситометрии методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) не влияют на постановку диагноза и принятие решения относительно лечения. Показанием для назначения противоостеопоротических препаратов является также возраст пациента ⩾70 лет. В то же время в лечении нуждаются и пациенты в возрасте от 50 до 70 лет, получающие высокие дозы ГК (⩾7,5 мг/сут). В остальных случаях следует провести ДРА-денситометрию: при показателях МПК по Т-критерию ⩽-1,5 стандартного отклонения ставят диагноз ОП и назначают лечение (табл. 1).

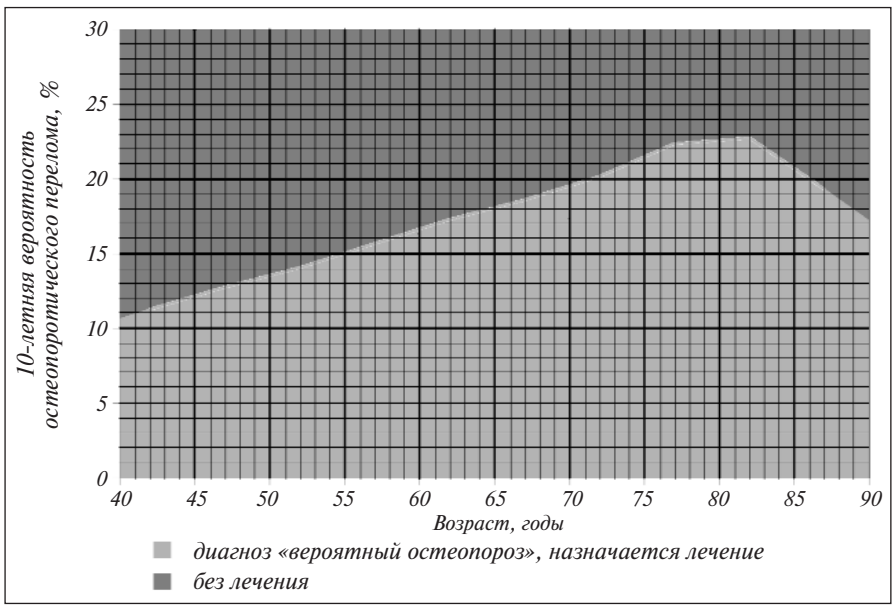
При отсутствии перечисленных критериев и недоступности ДРА-денситометрии у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше проводится расчет 10-летней вероятности переломов по методу FRAX® с учетом поправочного коэффициента в зависимости от дозы принимаемого ГК в пересчете на преднизолон.

Метод FRAX® – это компьютеризованный алгоритм, позволяющий прогнозировать абсолютный риск переломов у мужчин в возрасте 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе в течение ближайших 10 лет. FRAX® рассчитывается для каждой страны отдельно на основе эпидемиологии остеопоротических переломов и продолжительности жизни в данной стране. Поскольку при построении модели FRAX® учитывается продолжительность жизни в конкретной стране, конечный продукт подсчета можно назвать также 10-летней вероятностью перелома. Для России разработана российская модель. FRAX® – компьютерная программа, находящаяся в открытом бесплатном доступе в Интернете (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=13). Величину 10-летнего абсолютного риска переломов определяют с учетом возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ) и клинических факторов риска (предшествующий остеопоротический перелом, перелом проксимального отдела бедра у родителей, курение в настоящее время, прием когда-либо пероральных ГК в течение ⩾3 мес, наличие ревматоидного артрита, других заболеваний, которые могут привести к вторичному ОП, потребление алкоголя ⩾3 ед. в день, что эквивалентно 30 мл спирта или 285 мл пива, или 120 мл вина, или 60 мл аперитива). FRAX® можно подсчитывать как без учета данных ДРА-денситометрии (например, при отсутст-

Таблица **2**. *Поправочные коэффициенты при расчете 10-летней вероятности перелома проксимального отдела бедра и основных остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше в зависимости от дозы ГК (адаптировано из [8])*

Доза	В пересчете на преднизолон, мг/сут	Усредненная поправка для всех возрастных групп
Перелом проксимального отдела бедра		
Низкая	<2,5	0,65
Средняя	⩾2,5–< 7,5	Без поправки
Высокая	⩾7,5	1,20
Основные остеопоротические переломы		
Низкая	<2,5	0,8
Средняя	⩾2,5–< 7,5	Без поправки
Высокая	⩾7,5	1,15

вии доступа к денситометрическому оборудованию), так и введя в соответствующую графу результаты определения МПК шейки бедра (в г/см^2 или Т-критерий). Данные денситометрии позвоночника нельзя вносить в модель FRAX®. Результатом подсчета являются 2 цифры, показывающие 10-летнюю вероятность основных остеопоротических переломов (клинически манифестный перелом позвонка, переломы дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плечевой кости) и отдельно перелома проксимального отдела бедра. По данным популяционных исследований, проведенных в Великобритании, определены поправочные коэффициенты, которые могут быть использованы в расчете 10-летней вероятности остеопоротических переломов в зависимости от суточной дозы ГК (табл. 2) [8].



Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов

При этом для суточной дозы ⩾2,5 – < 7,5 мг абсолютный риск переломов соответствует рассчитанному по FRAX®. Если 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов в зависимости от возраста пациента приходится на «красную» зону графика (см. рисунок), пациенту показано лечение антиостеопоротическими препаратами, если на «зеленую» зону, лечение можно не проводить и оценку риска перелома повторить через 1 год.

Показанием для назначения лечения женщинам в пременопаузе и мужчинам моложе 50 лет, которым проводится или планируется длительная (⩾3 мес) терапия ГК, является наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе. У остальных пациентов решение о назначении лечения должно приниматься индивидуально, доказательной базы о необходимости терапии в этих случаях в настоящее время нет. При отсутствии низкоэнергетических переломов, но наличии низкой МПК (Z-критерий ⩽ -2 стандартных отклонения) решение о лечении ОП принимается только при учете всех факторов риска и тщательном изучении всей клинической ситуации.

Общие рекомендации по ведению больных, принимающих пероральные ГК, включают применение минимальных эффективных доз, а при возможности необходимо их снижать вплоть до полной отмены. Большое значение имеют рациональное питание с достаточным содержанием белка, увеличение потребления продуктов, богатых кальцием и витамином D, поддержание нормальной массы тела, регулярные физические упражнения в соответствии с общим состоянием, прекращение курения и ограничение употребления алкоголя.

Следует поддерживать нормальный уровень витамина D в сыворотке крови, используя при необходимости лекарственные препараты. Желаемый уровень 25(OH)D$_3$ в сыворотке крови должен быть не ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), а оптимальный – не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Необходимо оценить риск падений и при необходимости принять меры для его снижения, включающие коррекцию зрения, оценку и изменение домашней обстановки, учет и лечение сопутствующих заболеваний, обучение правильному стереотипу движений, пользование тростью, ношение устойчивой обуви (предпочтительно на низком каблуке), физические упражнения на координацию и тренировку равновесия.

У больных, принимающих пероральные ГК, лечение антиостеопоротическими препаратами проводится с целью как профилактики, так и лечения

имеющегося ОП. Его следует начинать одновременно с назначением ГК, которые планируется принимать длительно – ⩾3 мес. При отмене ГК-терапии возможно прекращение приема антиостеопоротических препаратов, но если терапия ГК продолжается, лечение ОП тоже должно быть продолжено.

Адекватное количество кальция (1200–1500 мг/сут) по возможности следует получать из продуктов питания, при необходимости дополняя недостающее его количество приемом лекарственных препаратов. Для поддержания нормального уровня витамина D в сыворотке крови у большинства пациентов его доза должна быть не менее 800–1000 МЕ/сут. Препараты витамина D и кальция должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения ГК-ОП, однако не могут быть использованы в качестве средств монотерапии.

Для лечения ГК ОП применяют бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, золедроновая кислота), эффективность которых оценивали в рандомизированных клинических исследованиях. Однако уровень доказательности этих исследований ниже, чем при постменопаузальном ОП, поскольку в качестве первичной конечной точки в них изучали не снижение риска переломов на фоне приема препаратов, а только их влияние на МПК. В то же время данные о переломах в этих работах оценивали как вторичную конечную точку или при анализе нежелательных явлений. Это связано с тем, что при расширении спектра показаний для назначения препаратов, доказавших эффективность в плане снижения риска переломов при постменопаузальном ОП, регламентирующие органы допускают выполнение исследований, в которых оценка лечебного действия проводится только по влиянию на МПК [9].

Кроме того, имеются данные о сравнительной эффективности различных бисфосфонатов при лечении ГК-ОП. Например, для регистрации нового показания для приема золедроновой кислоты 1 раз в год с целью профилактики и лечения ГК-ОП было проведено рандомизированное двойное слепое, двойное маскировочное многоцентровое исследование, посвященное определению ее эффективности у лиц, получавших ГК <3 мес (группа профилактики ГК-ОП) и >3 мес (группа лечения), по сравнению с ежедневным приемом ризедроната. Ризедронат был выбран в качестве препарата сравнения потому, что в 12-месячном исследовании эффективности ежедневного приема 5 мг препарата было продемонстрировано снижение риска переломов позвонков на 70%. Однако в связи с тем, что в реальной клинической практике пациенты с ОП плохо соблюдают предписанный режим терапии, предусматривающий ежедневный или еженедельный прием препаратов в течение длительного времени, возникла необходимость в лекарственном средстве, требующем более редкого приема, благодаря которому можно добиться высокой комплаентности. Таким препаратом явилась золедроновая кислота, которая продемонстрировала высокую эффективность в отношении предотвращения переломов позвонков: на 60, 71 и 70% по сравнению с плацебо (p<0,001) соответственно после 1, 2 и 3-го года лечения в исследовании HORIZON-PFT [10]. Кроме того, было отмечено снижение частоты новых переломов проксимального отдела бедренной кости на 41% к 3-му году терапии, а также риска периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков на 25, 33 и 77% соответственно (p<0,001 для всех сравнений).

Через 12 мес в группах лечения и профилактики ГК-ОП, получавших золедроновую кислоту, было зарегистрировано достоверное повышение МПК в позвоночнике на 4,06 и 2,60% соответственно по сравнению с группами, получавшими ризедронат, – 2,71 и 0,64% (среднее различие для групп лечения составило 1,36%) при 95% ДИ 0,67–2,05, а для групп профилактики – 1,96% при 95% ДИ 1,04–2,88; p=0,0001 для обоих сравнений). Аналогичной была динамика МПК в области шейки бедра, большом вертеле, а также в общем показателе бедра в обеих группах, а дистального радиуса – только в группе лечения. За время наблюдения переломы регистрировались как нежелательное явление, их было всего 8 без достоверных различий между группами.

Проведенное исследование было двойным маскировочным, т. е. все участники ежедневно принимали 1 таблетку утром натощак за 1 час до еды и всем была однократно проведена внутривенная инфузия. В конце исследования пациентов спрашивали, какой режим лечения они предпочли бы для длительной терапии. 81% лиц сообщили, что им удобнее получать инфузию 1 раз в год, 78% больных отметили, что применявшаяся схема лечения их больше удовлетворяет, а 84% опрошенных готовы продолжать лечение с использованием внутривенного препарата длительное время [11].

К препаратам второй линии лечения ГК-ОП относятся альфакальцидол и кальцитриол, для которых получены одинаковые доказательства их влияния на МПК поясничного отдела позвоночника, однако данные об эффективности этих препаратов в плане увеличения МПК бедра противоречивы.

В табл. 3 суммированы данные об эффективности препаратов, используемых при ГК-ОП.

Поскольку быстрое снижение МПК и увеличение риска переломов наблюдаются вскоре после начала терапии ГК, у пациентов с высокой вероятностью переломов про-

Таблица **3**. *Эффективность препаратов, используемых для лечения ГК-ОП*

Препарат	МПК поясничного отдела позвоночника	МПК проксимального отдела бедра	Вероятность переломов позвонков	Вероятность периферических переломов
Алендронат	A	A	B***	НД
Ризедронат	A	A	A***	НД
Золедроновая кислота	A*	A*	НД	НД
Альфакальцидол	A	A**	НД	НД
Кальцитриол	A	A**	НД	НД

Примечание. * – сравнительное исследование; ** – данные противоречивы; *** – не первичная конечная точка оценки; НД – нет полных данных; A, B – уровни доказательности.

тивоостеопоротическую терапию следует начинать одновременно с их назначением. При отмене ГК-терапии возможно прекращение лечения противоостеопоротическими препаратами. Исследования, касающиеся ГК-ОП, были всегда меньше по объему и менее длительными, чем посвященные постменопаузальному ОП, поэтому нежелательные явления, особенно наблюдаемые при длительном лечении, встречались относительно редко. В то же время доказательства значимых различий в безопасности между бисфосфонатами и другими препаратами при ГК-ОП по сравнению с лечением по поводу постменопаузального ОП отсутствуют.

В 2013 г. вышли новые российские клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше» под эгидой трех общественных профессиональных ассоциаций (Российская ассоциация по остеопорозу, Ассоциация ревматологов России и Российское респираторное общество), которые были созданы на основе ключевых положений, разработанных рабочей группой Международного фонда остеопороза (IOF) и Европейского общества кальцифицированной ткани (ECTS), и дополнены работами, вышедшими после проведения систематического обзора вышеупомянутого сообщества [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gulko PS, Mulloy AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. Clin Exp Rheumatol. 1996;14(2):199–206.
2. Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am. 2001;27(1):131–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS0889-857X%2805%2970196-4.
3. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoids-induced osteoporosis. Endocrinology. 1999;140(10):4382–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1210%2Fen.140.10.4382.
4. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res. 2004;19(6):893–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1359%2FJBMR.040134.
5. Diez-Perez A, Hooven FH, Adachi JD et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone. 2011;49(3):493–8. DOI: 10.1016/j.bone.2011.05.007. Epub 2011 May 14.
6. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatol Phys Med. 2000;39(12):1383–9.
7. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum. 2003 Nov;48(11):3224–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.11283.
8. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey E. Guidance for the adjustment of FRAX® according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int. 2011;22(3):809–16. DOI: http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00198-010-1524-7.
9. Compston J, Reid DM, Boisdron J et al. Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science Recommendations for the registration of agents for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update from the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. Osteoporos Int. 2008;19(9):1247–50. DOI: http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00198-008-0670-7.
10. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809–22. DOI: http://dx.doi.org/10.1056%2FNEJMoa067312.
11. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al. HORIZON investigators Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:1253–63.
12. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Клинические рекомендации: Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Москва: Литера; 2013. 48 с. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. Klinicheskie rekomendatsii: Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza u muzhchin i zhenshchin 18 let i starshe. Moscow: Litera; 2013. 48 p.]