

# Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение

Торопцова Н.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Наталья Владимировна Торопцова;  
[epid@irramn.ru](mailto:epid@irramn.ru)

**Contact:**  
Natalia Toroptsova;  
[epid@irramn.ru](mailto:epid@irramn.ru)

Поступила 14.05.14



**Н.В. Торопцова** – заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

## Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Эпидемиология и патогенез глюкокортикоидного остеопороза (ГК-ОП).
2. Диагностика ГК-ОП, особенности использования алгоритма FRAX® для расчета 10-летней вероятности перелома в зависимости от дозы ГК.
3. Показания для назначения антиостеопоретической терапии у пациентов, получающих ГК, в зависимости от возраста.
4. Лечение ГК-ОП: препараты и особенности назначения.

## Issues considered in the lecture:

1. The epidemiology and pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis (GCOP).
2. Diagnosis of GCOP, specific features of a FRAX® algorithm for calculation of 10-year fracture risk depending on the dose of GC.
3. Indications for antiosteoporotic therapy in GC-treated patients in relation to age.
4. Treatment for GCOP: medicaments and specific features of their use.

В лекции приведены сведения об эпидемиологии и патогенезе глюкокортикоидного остеопороза (ГК-ОП). Представлены последние критерии диагностики, модифицированный алгоритм FRAX (оценка 10-летней вероятности остеопоретического перелома) в зависимости от принимаемой дозы глюкокортикоидов (ГК), данные последних клинических рекомендаций по лечению и профилактике ГК-ОП, особенностям ведения больных в зависимости от возраста пациента.

**Ключевые слова:** глюкокортикоидный остеопороз; остеопоретические переломы; бисфосфонаты; алгоритм FRAX; клинические рекомендации.

**Для ссылки:** Торопцова НВ. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):423–429.

## GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS: DIAGNOSIS, PREVENTION, AND TREATMENT Toroptsova N.V.

The lecture gives information on the epidemiology and pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis (GCOP). It presents the latest diagnostic criteria, a modified FRAX algorithm (assessment of 10-year osteoporotic fracture risk) in relation to the taken dose of glucocorticoids, the data of recent clinical guidelines for the treatment and prevention of GCOP, and the specific features in relation to patient age.

**Key words:** glucocorticoid-induced osteoporosis; osteoporotic fractures; bisphosphonates; FRAX algorithm; clinical guidelines.

**Reference:** Toroptsova NV. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Diagnosis, prevention, and treatment. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):423–429.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-423-429>

Глюкокортикоиды (ГК) — это стероидные гормоны, которые синтезируются в организме человека корой надпочечников. Н. Cushing в 1932 г. описал клиническую картину гипоталамо-гипофизарного заболевания, обусловленного повышенным образованием кортикостероидов, в основном ГК, гиперплазированными под влиянием высокой секреции эндокортикотропного гормона надпочечниками, связав его с базофильной аденомой гипофиза, которая была обнаружена у описанных им больных. В своей работе он писал: «...время от времени развиваются переломы грудины, ключицы и ребер. На аутопсии выявляется остеопороз скелета с искривлением позвоночника, кости легко разрезаются ножом» [1].

ГК для лечения больных с ревматическими заболеваниями применяются с 1948 г. Первое назначение сделал доктор Р. Hensch больному с ревматоидным артритом, а в 1950 г. он получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов».

Глюкокортикоидный остеопороз (ГК-ОП) характеризуется быстрой потерей костной массы и увеличением риска переломов уже в ранние сроки после начала терапии ГК, что обуславливает необходимость первичной профилактики переломов у пациентов группы высокого риска.

### Эпидемиология глюкокортикоидного остеопороза

По данным зарубежных исследований, частота применения пероральных и парентеральных ГК не различается у мужчин и женщин, но увеличивается с возрастом. При метаанализе проспективных популяционных исследований, проведенных в разных странах мира, доля лиц, когда-нибудь в жизни принимавших пероральные ГК, составляла 3% в возрасте 30 лет, увеличиваясь до 5,2% в возрасте 80 лет [2]. В многонациональном популяционном проспективном наблюдательном исследовании GLOW, включавшем 60 393 женщины в возрасте 55 лет и старше, пероральные ГК принимали на период проведения исследования в среднем 3,1% (от 2,7 до 4,6%) опрошенных пациенток [3]. Установлено, что лечение ГК уже в течение 3 мес может привести к повышению риска переломов. Метаанализ 7 проспективных когортных исследований продемонстрировал, что прием ГК в анамнезе или в настоящее время ассоциировался со значительным увеличением риска переломов у пациентов в возрасте старше 50 лет и был одинаковым у мужчин и женщин [2]. Переломы возникали у 30–50% больных, принимающих ГК [4]. Проведенное в Великобритании ретроспективное когортное исследование доказало взаимосвязь между суточной дозой пероральных ГК и риском переломов [5]. Это исследование также продемонстрировало, что нет безопасных доз ГК (табл. 1). В другом

**Таблица 1** Риск переломов в зависимости от дозы ГК (адаптировано из [5])

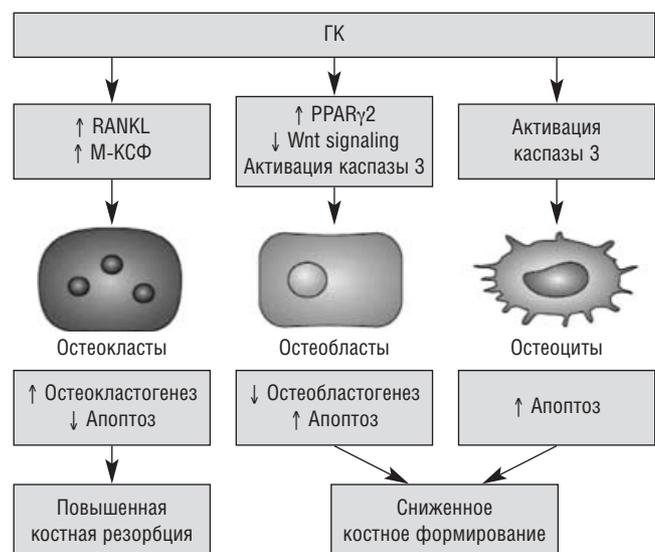
Доза ГК, мг/сут	ОР переломов позвонков	ОР перелома шейки бедра
< 2,5	1,55 (95% ДИ 1,2–2,01)	0,99 (95% ДИ 0,82–1,2)
2,5–7,5	2,59 (95% ДИ 2,16–3,10)	1,77 (95% ДИ 1,55–2,02)
>7,5	5,18 (95% ДИ 4,25–6,31)	2,27 (95% ДИ 1,94–2,66)

*Примечание.* ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

исследовании было показано, что у пациентов, принимавших 10 мг преднизолона (или его эквивалента) ежедневно в течение 3 мес, риск перелома бедра увеличивался в 7 раз, переломов позвонков – в 17 раз [6]. ГК-индуцированные переломы возникают при более высоких значениях минеральной плотности кости (МПК), чем переломы у пациентов с постменопаузальным или сенильным ОП. При сравнении результатов различных рандомизированных клинических исследований (РКИ) было установлено, что у больных, принимавших ГК, частота возникновения переломов выше, несмотря на более молодой возраст и более высокие показатели МПК (Т-критерий  $-1,2$  стандартного отклонения – СО) по сравнению с женщинами с постменопаузальным ОП (Т-критерий от  $-2,4$  до  $-2,8$  СО), а при одинаковых показателях МПК риск развития переломов у больных ГК-ОП выше, чем при постменопаузальном ОП [7].

### Патогенез глюкокортикоидного остеопороза

Развитие ОП связано с прямым действием ГК на клетки костной ткани: они усиливают костную резорбцию и подавляют костеобразование (рис. 1). Так, ГК вызывают повышенную экспрессию лиганда активатора рецептора ядерного фактора  $\kappa B$  (RANKL) и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-КСФ) остеобластами и подавление экспрессии остеопротегерина, что приводит к увеличению остеокластогенеза, продолжительности жизни и активности остеокластов, ведущему к повышению резорбции кости, наблюдаемому уже в начале курса ГК-терапии [8]. В то же время ГК стимулируют повышенную экспрессию белка активатора пролиферации пероксисом  $\gamma 2$  (PPAR $\gamma 2$ ) и снижение передачи сигналов по Wnt-пути, что способствует уменьшению остеобластогенеза, а активация каспазы 3 приводит к увеличению апоптоза остеобластов и остеоцитов. В результате происходит снижение количества остеобластов и остеоцитов. ГК ослабляют синтез проколлагена I типа – предшественника коллагена I типа, составляющего 90% органического матрикса кости. Вследствие нарушений синтеза коллагена I типа и повышенной продукции ингибиторов минерализации происходит повреждение



**Рис. 1.** Влияние ГК на костную ткань

состава костного матрикса. Кроме того, ГК уменьшают выработку простагландинов, местных факторов роста костной ткани, в результате чего подавляется костеобразование [9].

ГК, снижая абсорбцию кальция в кишечнике, способствуют уменьшению тубулярной реабсорбции кальция в почках, возрастанию его экскреции с мочой, что ведет к развитию вторичного гиперпаратиреоза, который активирует процессы резорбции в костной ткани.

Еще одним фактором в развитии ГК-ОП является подавление ГК секреции половых гормонов, играющих ключевую роль в костном обмене. Например, 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 происходит снижение секреции эстрогенов яичниками. Все это ведет к усилению костной резорбции.

Немаловажное значение придается действию ГК на клетки мышечной ткани и нервно-мышечную проводимость, обуславливающему высокий риск развития у данной категории больных мышечной слабости и увеличение риска падений и переломов.

### Диагностика глюкокортикоидного остеопороза

У всех пациентов, принимающих ГК, должны быть оценены факторы риска ОП и переломов, а также склонность к падениям. Особенно следует остановиться на анамнезе перенесенных переломов при низком уровне травмы, так как наличие такого перелома может служить основанием для назначения лечения даже без определения МПК.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра является основным методом изме-

рения МПК у больных, принимающих ГК. По возможности ДРА должна проводиться всем больным, которым планируется или уже проводится длительная терапия ГК. В интерпретации МПК у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, принимающих ГК, используется Т-критерий, при этом показанием для назначения противоостеопоретических препаратов являются более высокие показатели МПК: Т-критерий не более -1,5 СО, а не -2,5 СО и менее, как, например, при постменопаузальном ОП. У женщин до наступления менопаузы и мужчин моложе 50 лет МПК оценивается по Z-критерию, при этом заключение о снижении костной массы по сравнению с возрастной нормой может быть сделано на основании Z-критерия -2,0 СО и ниже [10].

При отсутствии возможности проведения денситометрии у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше для решения вопроса о назначении терапии необходимо оценить 10-летнюю вероятность перелома с помощью метода FRAX® – компьютеризованного алгоритма, позволяющего прогнозировать абсолютный риск переломов у конкретного человека. 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>). Особенностью данного алгоритма является то, что FRAX® можно подсчитывать как без учета данных ДРА-денситометрии, так и введя в соответствующую графу значение МПК шейки бедра (г/см<sup>2</sup> или Т-критерий). Результаты денситометрии позвоночника не должны вноситься в модель FRAX® (рис. 2). Результатом подсчета являются два числа, показывающие 10-летнюю вероятность основных остеопоретических переломов (клинически манифестного перелома позвонка, переломов дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плечевой кости) и отдельно перелома проксимального отдела бедра. По данным популяционных исследований, проведенных в Великобритании, определены поправочные коэф-

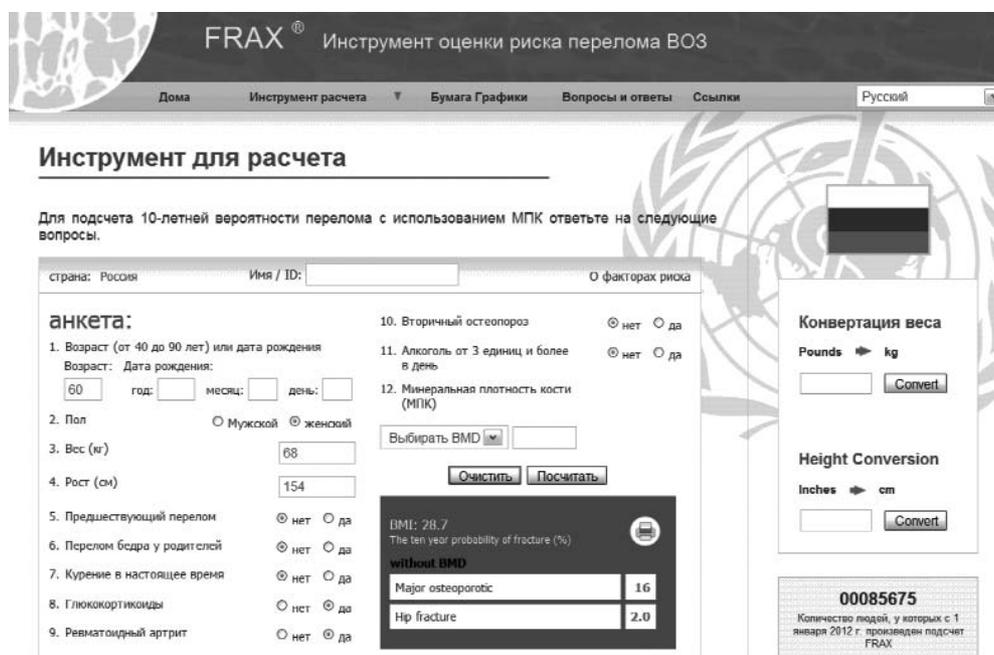


Рис. 2. Алгоритм FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=13>)

фициенты, которые могут быть использованы в расчете 10-летней вероятности остеопоретических переломов в зависимости от суточной дозы ГК [11]. При этом для суточной дозы от 2,5 мг до 7,5 мг абсолютный риск переломов соответствует рассчитанному по FRAX®. Для дозы <2,5 мг/сут необходимо полученное значение абсолютного риска умножить на коэффициент 0,8 для основных остеопоретических переломов и на 0,65 – для перелома проксимального отдела бедра, в то время как для дозы 7,5 мг и более – соответственно на 1,15 и 1,2. Если 10-летняя вероятность основных остеопоретических переломов в зависимости от возраста пациента приходится на «красную» (темную) зону графика, представленного на рис. 3, то пациенту показано лечение антиosteoporетическими препаратами, если на «зеленую» (светлую) зону – лечение можно не проводить и оценку риска перелома повторить через 1 год. Например, женщина 60 лет (рост 154 см, масса тела 68 кг), страдающая ревматоидным артритом и получающая ГК, в отсутствие других факторов риска по алгоритму FRAX® имеет 10-летний риск основных остеопоретических переломов 16%, а риск перелома проксимального отдела бедра – 2% (см. рис. 2). Если данная пациентка получает в сутки ГК от 2,5 до 7,5 мг в преднизолоновом эквиваленте, то ее абсолютный 10-летний риск будет соответствовать рассчитанному. В таком случае она находится в «зеленой» (светлой) зоне графика на рис. 3 и ей можно антиosteoporетического лечения не назначать, а рекомендовать общие профилактические мероприятия, включающие адекватный прием кальция и витамина D. Если же она получает дозу ГК 7,5 мг и более в преднизолоновом эквиваленте, то риск основных переломов у нее более высокий и с учетом поправочного коэффициента он равен  $16 \cdot 1,15 = 18,4\%$ , что соответствует «красной» зоне и требует от врача назначения патогенетической терапии.

При наличии у пациента болей в спине, снижения роста на 2 см и более за последние 1–3 года или на 4 см и более по сравнению с ростом в возрасте в 25 лет, выраженного грудного кифоза больным, получающим ГК, показано проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции или морфометрии позвонков методом ДРА для выявления возможных переломов.

Лабораторное обследование у больных, принимающих пероральные ГК, должно включать клинический анализ крови, определение уровней кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы и креатинина в сыворотке крови. Дополнительные тесты применяются в случаях необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и состояниями, которые также могут привести к развитию вторичного ОП (табл. 2).

### Лечение глюкокортикоидного остеопороза

Назначение терапии лицам, получающим ГК, или тем, кому планируется ГК-терапия в течение 3 мес и более, зависит от дозы ГК и показателей МПК. Кроме того, большое значение при определении тактики ведения больных придается возрасту у мужчин и фертильности у женщин. Лечение антиosteoporетическими препаратами назначается всем лицам, перенесшим в анамнезе переломы при низком уровне травмы (падение с высоты собственного роста или спонтанные). В этих случаях диагноз ОП выставляется клинически, при этом показатели денси-

тометрии методом ДРА не влияют на постановку диагноза и принятие решения о назначении лечения.

Показаниями для назначения антиosteoporетических препаратов женщинам в постменопаузе и мужчинам 50 лет и старше может быть любой из следующих критериев: возраст 70 лет и старше, высокие дозы ГК ( $\geq 7,5$  мг/сут), показатели МПК по Т-критерию  $-1,5$  СО и ниже. При отсутствии вышеперечисленных критериев назначения терапии, а также при недоступности остеоденситометрии проводится расчет 10-летней вероятности переломов по FRAX® с учетом поправочного коэффициента, описанного выше.

У женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет, которым проводится или планируется длительная (3 мес

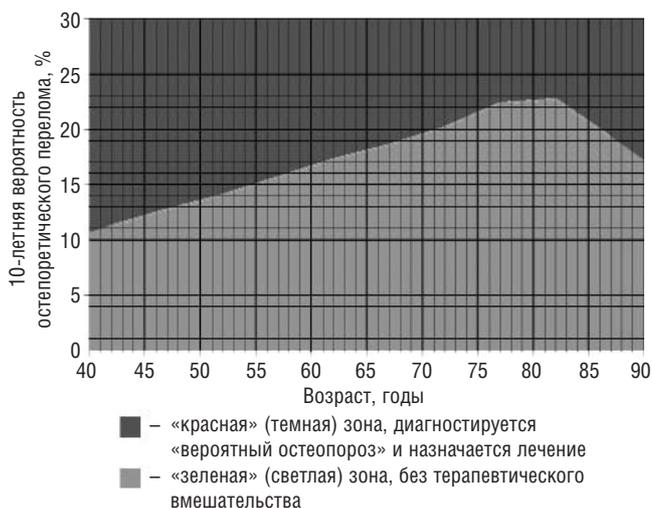


Рис. 3. Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоретических переломов

Таблица 2 Лабораторные исследования для исключения других причин вторичного ОП

Исследование	Исключаемые заболевания
Клинический анализ крови	Анемия, высокая СОЭ могут указывать на онкологическое заболевание
Креатинин, мочевины	Хронические заболевания почек
Кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, альбумин	Первичный гиперпаратиреоз, злокачественная опухоль, остеомалация, болезнь Педжета
Печеночные пробы	Хронические заболевания печени, злоупотребление алкоголем
Эстрогены, тестостерон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон	Гипогонадизм*
Антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA или антиэндомизальные антитела класса IgA	Хронические воспалительные заболевания кишечника
Общий белок и белковые фракции сыворотки крови, белок Бенс-Джонса в моче	Миеломная болезнь
25(ОН)D <sub>3</sub> сыворотки	Дефицит витамина D, гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия
Тиреотропный гормон	Тиреотоксикоз

Примечание. \* – не требуется женщинам в постменопаузе.

и более) терапия ГК и у которых отсутствуют в анамнезе низкоэнергетические переломы, решение о назначении лечения должно приниматься индивидуально, доказательной базы о необходимости назначения терапии в этих случаях в настоящее время нет. При отсутствии низкоэнергетических переломов, но наличии низкой МПК (Z-критерий  $-2$  СО и менее), решение о назначении лечения ОП принимается только при учете всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической ситуации.

Общие рекомендации по ведению больных, принимающих пероральные ГК, включают применение минимальных эффективных доз, а при возможности их снижение вплоть до полной отмены. Большое значение придается рациональному питанию с достаточным содержанием белка, увеличению потребления продуктов, богатых кальцием и витамином D, поддержанию нормальной массы тела, регулярным физическим упражнениям в соответствии с общим состоянием, прекращению курения и ограничению употребления алкоголя.

Следует поддерживать нормальный уровень витамина D в сыворотке крови, используя при необходимости лекарственные препараты. Уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови не должен быть  $<20$  нг/мл (50 нмоль/л), а оптимальный уровень составляет 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Необходимо оценить риск падений и при необходимости принимать меры для его уменьшения, что включает 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 антиостеопоретическими препаратами проводится как с целью профилактики развития, так и с целью лечения уже имеющегося ОП. Оно должно начинаться одновременно с назначением ГК, которые планируется принимать длительно – 3 мес и более. При отмене ГК возможно прекращение приема антиостеопоретических препаратов, в то же время если терапия ГК продолжается, то лечение ОП тоже должно быть продолжено.

Адекватное количество кальция (1200–1500 мг/сут) по возможности надо получать из продуктов питания, при необходимости дополняя недостающее его количество приемом лекарственных препаратов. Для поддержки нормального уровня витамина D в сыворотке крови

у большинства пациентов доза витамина D 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 монотерапии.

Для лечения ГК-ОП во всем мире применяются бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, золедроновая кислота), терипаратид и активные метаболиты витамина D, эффективность которых была оценена при проведении РКИ (табл. 3). Так, в РКИ (плацебоконтролируемых или сравнительных) получены доказательства высокого уровня по увеличению МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра для алендроната [12, 13], ризедроната [14, 15], золедроновой кислоты [16] и терипаратида [17, 18]. Однако уровень доказательности этих исследований ниже, чем при постменопаузальном ОП, поскольку в качестве основного критерия эффективности в них изучалось не снижение риска переломов на фоне приема препаратов, а их влияние на МПК. В то же время данные по переломам в этих работах оценивались как дополнительный показатель эффективности или при анализе неблагоприятных реакций. Это связано с тем, что при расширении спектра показаний по препаратам, доказавшим свою эффективность по снижению риска переломов при постменопаузальном ОП, регламентирующие органы допускают проведение исследований, в которых оценка лечебного действия проводилась только по влиянию на МПК [19]. Кроме того, имеются данные по сравнительной оценке эффективности различных бисфосфонатов и терипаратида при лечении ГК-ОП. Так, по данным прямых сравнительных исследований было показано преимущество по влиянию на МПК золедроновой кислоты над ризедронатом [16], терипаратида над алендронатом [17, 18], а алендроната над активными метаболитами витамина D (альфакальцидолом и кальцитриолом) [20, 21]. Активные метаболиты витамина D показали большую эффективность в предотвращении потери МПК и уменьшении риска переломов позвонков по сравнению с нативным витамином D, монотерапией кальцием, плацебо или отсутствием лечения [21].

Для женщин в менопаузе, получающих ГК, была также продемонстрирована эффективность терапии алендронатом, ризедронатом в сравнении с плацебо в предупреждении потери костной массы в позвоночнике. В сравнительном РКИ при дополнительном анализе, проведенном после завершения основного исследования, у женщин в менопаузе, принимавших золедроновую кислоту, вы-

**Таблица 3** Препараты, используемые для лечения ГК-ОП, и уровни доказательности их эффективности

Препарат	МПК		Переломы	
	поясничного отдела позвоночника	проксимального отдела бедра	позвонков	периферические
Алендронат	A	A	B <sup>c</sup>	Нд
Ризедронат	A	A	A <sup>c</sup>	Нд
Золедроновая кислота	A <sup>a</sup>	A <sup>a</sup>	Нд	Нд
Терипаратид	A <sup>a</sup>	A <sup>a</sup>	A <sup>a, c</sup>	Нд
Альфакальцидол	A	A <sup>b</sup>	Нд	Нд
Кальцитриол	A	A <sup>b</sup>	Нд	Нд

**Примечание.** <sup>a</sup> – сравнительное исследование, <sup>b</sup> – данные противоречивые, <sup>c</sup> – не основной критерий оценки, Нд – нет полных данных.

явлено более значимое повышение МПК бедра, но не МПК поясничного отдела позвоночника, по сравнению с леченными ризедронатом [22]. В исследованиях, включивших женщин в пременопаузе, определено большее увеличение МПК на фоне терапии терипаратидом, чем алендронатом [23], а алендронат был более эффективен в поддержании МПК по сравнению с кальцитриолом и альфа-кальцитриолом [24].

Таким образом, препаратами выбора для профилактики и лечения ГК-ОП у мужчин и женщин являются алендронат, ризедронат, золедроновая кислота. Терипаратид является препаратом выбора для лечения ГК-ОП у мужчин и женщин с высоким риском переломов (низкоэнергетические переломы в анамнезе или высокий 10-летний абсолютный риск основных остеопоретических переломов по FRAX). Терипаратид также может быть назначен при неэффективности предшествующей антиостеопоретической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК), а также при непереносимости других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения. В комплексной терапии используются также активные метаболиты витамина D (альфакальцитрол и кальцитриол).

Поскольку быстрое снижение костной плотности и увеличение риска переломов наблюдаются вскоре после начала терапии ГК, у пациентов с высоким риском переломов антиостеопоретическая терапия должна быть начата одновременно с их назначением. При отмене ГК возможно прекращение лечения противоостеопоретическими препаратами.

Проведенные исследования при ГК-ОП были всегда меньше по объему и короче по длительности, чем при постменопаузальном ОП, поэтому неблагоприятные реакции, особенно наблюдаемые при длительном лечении, встречались относительно редко. В то же время доказательств значимых различий профиля безопасности бисфосфонатов и других препаратов при ГК-ОП

по сравнению с лечением по поводу постменопаузального ОП нет.

Бисфосфонаты проникают через плаценту и могут оказывать нежелательное воздействие на кости развивающегося плода, поэтому их следует с осторожностью использовать у пациенток детородного возраста. Пациентка должна быть предупреждена о возможном нежелательном влиянии на плод и информирована о необходимости длительного приема контрацептивных препаратов.

Терипаратид назначают на период максимум 24 мес в течение жизни. Влияние терипаратида на развитие плода у человека не изучалось, поэтому применение препарата у беременных женщин противопоказано. Клинических исследований, направленных на выяснение, проникает ли терипаратид в грудное молоко, не проводилось. Применение препарата в период грудного вскармливания также противопоказано.

Наблюдение за больными ГК-ОП, принимающими антиостеопоретическую терапию, включает: коррекцию суточной дозы ГК, а при возможности – ее снижение до минимально терапевтически эффективной и вплоть до полной отмены; при доступности ДРА необходимо ежегодное измерение МПК; ежегодное измерение роста для контроля его снижения и проведение рентгенографии позвоночника в боковой проекции при подозрении на переломы позвонков. Большое значение придается оценке приверженности терапии у пациентов, получающих антиостеопоретическое лечение, кальций и витамин D.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Cushing H. The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;(1):137–92.
- 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. Epub 2004 Jan 27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.040134>.
- 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.
- Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39(2):253–9. Epub 2006 Mar 30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2006.02.005>.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(12):1383–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.12.1383>.
- Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15(4):323–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-003-1548-3>. Epub 2004 Feb 5.
- 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/art.11283>.
- 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.
- Gulko PS, Mulloy AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14(2):199–206.
- Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Клинические рекомендации: диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Ярославль: Литера; 2013. 48 с. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. Klinicheskie rekomendatsii: diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporozu u muzhchin i zhenshchin 18 let i starshe [Clinical recommendations: diagnostics, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis at men and women of 18 years also is more senior]. Yaroslavl': Litera; 2013. 48 p.]
- 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: 10.1007/s00198-010-

- 1524-7. Epub 2011 Jan 13.
12. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):202–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200101\)44:1%3C202::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200101)44:1%3C202::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-W).
  13. De Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al.; STOP Investigators. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355(7):675–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053569>.
  14. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):1006–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.1006>.
  15. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;67(4):277–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002230001146>.
  16. 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(9671):1253–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
  17. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>.
  18. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3346–55. DOI: 10.1002/art.24879.
  19. 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: 10.1007/s00198-008-0670-7. Epub 2008 Jul 5.
  20. De Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al.; Investigators STOP. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355(20):675–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053569>.
  21. De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with metaanalysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int.* 2004 Aug;15(8):589–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1614-5>.
  22. Roux C, Reid DM, Devogelaer JP, et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;23(3):1083–90. DOI: 10.1007/s00198-00011-01800-00191.
  23. Langdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int.* 2009;20(12):2095–104. DOI: 10.1007/s00198-009-0917-y. Epub 2009 Apr 7.
  24. Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, et al. A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2344–7. DOI: 10.3899/jrheum.080634. Epub 2008 Nov 1.

#### Вопросы для самоконтроля (допускается несколько вариантов ответа)

1. Какой критерий используется для постановки диагноза ОП у женщин в фертильном периоде и молодых мужчин до 50 лет?
  - А. Т-критерий
  - Б. Z-критерий
2. При каком значении Т-критерия при измерении с помощью ДРА ставится диагноз ОП у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, получающих ГК?
  - А. -1,0 СО
  - Б. -1,5 СО
  - В. -2,0 СО
  - Г. -2,5 СО
3. Что является абсолютным показанием для назначения антиостеопоретического лечения у всех пациентов, длительно получающих ГК, независимо от возраста?
  - А. Низкая МПК
  - Б. Высокие дозы ГК
  - В. Высокий 10-летний риск переломов, рассчитанный по FRAX®
  - Г. Низкоэнергетические переломы в анамнезе
4. Какие препараты показаны при ГК-ОП?
  - А. Стронция ранелат
  - Б. Алендронат
  - В. Терипаратид
  - Г. Активные метаболиты витамина D
  - Д. Деносумаб
5. Какие препараты являются лекарственными средствами второго ряда при лечении ГК-ОП?
  - А. Алендронат
  - Б. Активные метаболиты витамина D
  - В. Золедроновая кислота
  - Г. Терипаратид
6. На какой препарат следует перевести пациента при неэффективности антирезорбтивной терапии?
  - А. Активные метаболиты витамина D
  - Б. Бисфосфонаты
  - В. Терипаратид
  - Г. Кальций и витамин D

Ответы — на с. 450