



# Патогенез, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у женщин в период постменопаузы

К. м. н. Л.А. МАРЧЕНКОВА, д. м. н., проф. А.В. ДРЕВАЛЬ,  
к. м. н. Е.Ю. ПОЛЯКОВА

*Среди разнообразных форм вторичного остеопороза по распространенности и медико-социальному значению первое место занимает глюкокортикоидный остеопороз (ГКО), который развивается на фоне длительного постоянного приема глюкокортикоидов (ГК) либо вследствие эндогенной гиперсекреции ГК надпочечниками. В настоящее время прием ГК считается основной причиной развития вторичного остеопороза как у женщин, так и у мужчин [8, 19].*

## **Влияние ГК на кость**

В Великобритании системные ГК (СГК) принимает около 1% взрослого населения, а среди возрастной группы 70–79 лет – до 2,4% [37]. ГК-терапия приводит к быстрому снижению минеральной плотности кости (МПК), при этом наиболее существенные потери наблюдаются в первый год использования ГК, особенно в течение первых 6 месяцев, и могут достигать 20% [17]. Женщины в постменопаузе подвержены большому риску развития ГКО в связи с дефицитом половых гормонов, который приводит к активной потере костной массы, поэтому риск развития переломов у данной категории больных очень высок [14, 38].

При использовании СГК быстрое снижение МПК наблюдается в губчатой кости уже в первый год от начала терапии [17]. Именно поэтому, по данным большинства исследований, при ГКО в первую очередь возрастает вероятность развития переломов в костях с трабекулярным типом строения: телах позвонков, ребрах, костях таза, головке бедренной кости, дистальном отделе лучевой и проксимальном отделе плечевой кости [8, 25]. У больных, получающих ГК, относительный риск таких переломов в несколько раз выше, чем

в общей популяции. У женщин в постменопаузе на фоне терапии СГК при снижении МПК на 1 стандартное отклонение риск переломов позвоночника возрастает на 85%, а в случае увеличения суточной дозы на 10 мг – на 62% [38]. Возникающие компрессионные деформации тел позвонков могут вызывать боль, приводить к снижению двигательной активности и влиять на психологическое состояние пациентки. Последние исследования показывают, что длительное использование СГК ведет к снижению МПК и увеличению роста числа переломов также в кортикальной костной ткани, в частности в шейке бедра [37]. Кроме того, имеются данные об увеличении относительного риска переломов бедра даже при периодическом использовании коротких курсов СГК в связи с обострением заболевания [39]. Риск возникновения переломов увеличивается с возрастанием суточной и совокупной доз, а также длительности приема ГК [8, 25, 36]. При этом многочисленные исследования показали, что безопасных в отношении костной ткани доз СГК не существует, так как риск переломов значительно повышается даже при



дозе 2,5–7,5 мг/сут [36]. В этой связи решением Американской коллегии ревматологов доза ГК, не требующая денситометрического контроля, снижена с 7,5 до 5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [28].

Принимая во внимание выраженное негативное действие СГК на костную ткань, большой практический интерес вызывает внедрение ингаляционных ГК (ИГК). Считается, что ИГК более безопасны по отношению к костной ткани, чем пероральные, поскольку оказывают локальное действие и быстро метаболизируются в печени. В частности, установлено, что относительный риск переломов у больных, принимающих ИГК, несколько выше, чем в группе контроля, но не отличается от группы больных, получавших только бронхорасширяющие препараты [35]. По результатам метаанализа, опубликованного в Cochrane Review, применение ИГК не приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов [21]. С другой стороны, имеются данные о нежелательном влиянии ИГК на костную ткань как в случае применения высоких доз ингаляционных препаратов, так и вследствие предшествующего приема пероральных ГК, большой длительности терапии и исходно низкой костной массы у пациентов [1]. Кроме того, некоторые авторы указывают на увеличение костных потерь при приеме ИГК в постменопаузе в связи с низким уровнем эстрогенов [16]. По результатам проведенного в МОНКИ им. М.Ф. Владимирского исследования, включившего 81 женщину в постменопаузе, получавшую терапию различными формами ГК, и 123 женщины в постменопаузе в составе группы контроля, ИГК не оказывают значимого влияния на уровень МПК и риск переломов, однако постоянный прием высоких доз является дополнительным фактором риска развития остеопороза у женщин в постменопаузе [4].

На обратимость изменений в костной ткани при отмене ГК или устранении гиперсекреции ГК надпочечниками указывали многие исследователи [27, 36]. В частности, при достижении ремиссии болезни Иценко – Кушинга происходит увеличение плотности костной ткани как в телах позвонков, так и в бедре, что говорит об обратимости стероидного поражения костей [27]. Как показали наши исследования, восстановление МПК у женщин, страдающих болезнью Иценко – Кушинга, наблюдается в среднем в первые 5 лет лабораторной ремиссии заболевания [3]. Кроме того, у женщин в фазе стойкой ремиссии болезни Иценко – Кушинга и в период физиологической постменопаузы отмечаются в целом более высокие показатели массы тела, значимо большие значения МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра, а также меньшая активность процессов резорбции и костеобразования по сравнению с женщинами в постменопаузе без гиперкортицизма в анамнезе. Существенное снижение костной массы на фоне ремиссии наблюдается только в поздний период постменопаузы – 10 лет и более [3].

### Патогенез ГКО у женщин в постменопаузе

Развитие ГКО связано с нарушением баланса между процессами костного ремоделирования: происходит подавление формирования костной ткани при одновременной активации костной резорбции.

ГК оказывают прямой подавляющий эффект на активность остеобластов, замедля дифференцировку клеток-предшественников остеобластов за счет воздействия на их ядерные стероидные рецепторы. Кроме того, ГК усиливают апоптоз остеобластов, который считается основополагающей причиной развития ГКО. Одним из механизмов усиления апоптоза остеобластов и остецитов счи-

тается ингибирование ГК гена транскрипции интерлейкина-11, что в конечном счете приводит к подавлению костного образования [12]. ГК также ослабляют синтез коллагена I типа за счет угнетения экспрессии соответствующего гена, уменьшают выработку простагландинов, интерлейкинов 1 и 6, местных факторов роста костной ткани ИФР-1, ТФР-β, в результате чего подавляется костеобразование [19]. По данным ряда гистоморфометрических исследований, в результате прямого действия ГК на костное формирование количество обновленной кости в каждом цикле ремоделирования сокращается на 30% [24].

Механизм, ведущий к усилению костной резорбции в результате воздействия ГК, остается до конца не раскрытым. Известно, что ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике, способствуют уменьшению тубулярной реабсорбции кальция, возрастанию его экскреции с мочой, и вследствие негативного кальциевого баланса развивается вторичный гиперпаратиреозидизм, который активизирует процессы резорбции

Многочисленные исследования показали, что безопасных в отношении костной ткани доз системных глюкокортикоидов не существует, так как риск переломов значительно повышается даже при дозе 2,5–7,5 мг/сут.

в костной ткани [15]. Однако, по данным некоторых авторов, у больных, принимающих высокие дозы ГК, абсорбция кальция и уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови соответствовали норме [26]. Другой механизм резорбтивного эффекта ГК заключается в их влиянии на систему регуляторных белков, играющих важную роль в процессе ремоделиро-



вания костной ткани – систему остеопротегерин-RANK-RANKL. Установлено, что ГК снижают продукцию остеопротегерина и увеличивают выработку RANK-лиганда, что приводит к стимуляции пролиферации и повышению резорбтивной активности остеокластов [20].

При заболеваниях, сопровождающихся эндогенным гиперкортицизмом, избыточная продукция эндогенных ГК оказывает негативное действие на репродуктив-

зы снижается на 90%, а уровень циркулирующего тестостерона падает на 25–50% [15]. У женщин с наступлением менопаузы увеличивается скорость костного ремоделирования, повышается резорбция кости и снижается процесс остеосинтеза, что приводит к необратимым потерям костной массы [15]. Избыток ГК ведет к подавлению синтеза андростендиона, вырабатываемого в надпочечниках, и, как следствие, к уменьшению выработки экстрагонального эстрогена и эстрадиола, что увеличивает риск развития остеопороза в постменопаузе [14, 38].

### **Медикаментозная терапия и профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, принимающих ГК**

Подходы к профилактике ГКО имеют определенные особенности в различных группах пациентов. Первичную профилактику необходимо проводить для предупреждения потери МПК у всех больных, начинающих прием ГК длительностью не менее трех месяцев. Целью вторичной профилактики (или лечения) является предотвращение дальнейших костных потерь и переломов у пациентов с низкой МПК и/или наличием переломов в анамнезе на фоне длительной ГК-терапии [5]. Профилактические мероприятия должны быть также направлены на устранение факторов риска и профилактику падений. Имеются данные, что ранняя активная профилактика и лечение могут не только замедлить потерю костной массы у больных, принимающих ГК, но и частично ее восстановить [1].

Препаратами первой линии лечения ГКО в целом и у женщин в постменопаузе в частности заслуженно считаются бисфосфонаты – аналоги неорганического пирофосфата, которые прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита кости в местах костного ремоделирования и подавляют костную резорбцию. В настоящее время для лечения

ГКО применяются бисфосфонаты алендронат натрия, ризедронат натрия и золедроновая кислота.

*Алендронат натрия.* В исследовании К. Saag и соавт. (1998) было выявлено достоверное увеличение МПК позвоночника и бедра при использовании алендроната в дозах 5 и 10 мг/сут в сочетании с кальцием и витамином D независимо от пола и возраста больных, дозы и продолжительности ГК-терапии [32]. Кроме того, через 2 года наблюдения у женщин в постменопаузе было отмечено снижение риска новых переломов тел позвонков на 90% по сравнению с группой плацебо [7]. В другом рандомизированном открытом сравнительном исследовании алендронат в дозе 10 мг/сут за два года лечения более значимо увеличивал МПК позвоночника (на 5,9%) и шейки бедра (на 0,9%) и предотвращал возникновение новых переломов по сравнению с кальцитриолом в дозе 0,5–0,75 мкг/сут и эргокальциферолом в дозе 30 000 МЕ в неделю [34]. Важно, что препарат эффективен у женщин как до наступления менопаузы, так и после.

Несколько плацебоконтролируемых рандомизированных исследований посвящено эффективности *ризедроната натрия* при ГКО. В РКИ, включившем 224 мужчины и женщины, только начинающих длительный прием ГК, пациенты получали ризедронат в дозировке 2,5 или 5 мг/сут в день или плацебо. Через 12 месяцев в группе лечения ризедронатом в дозе 5 мг/сут по сравнению с плацебо была достоверно выше МПК позвоночника (на  $3,8 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,001$ ), шейки бедра (на  $4,1 \pm 1,0\%$ ,  $p < 0,001$ ) и трохантера (на  $4,6 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,001$ ), а также наметилась тенденция к снижению риска позвоночных переломов ( $p = 0,072$ ) [11]. В другом крупном рандомизированном исследовании с участием 290 мужчин и женщин, уже получающих преднизолон в дозе  $\geq 7,5$  мг/сут в течение 6 месяцев и более, ризедронат в дозе 5 мг достоверно по сравнению с плацебо

Препаратами первой линии лечения глюкокортикоидного остеопороза в целом и у женщин в постменопаузе в частности заслуженно считаются бисфосфонаты – аналоги неорганического пирофосфата, которые прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита кости в местах костного ремоделирования и подавляют костную резорбцию. В настоящее время для лечения ГКО применяются бисфосфонаты алендронат натрия, ризедронат натрия и золедроновая кислота.

ную систему, снижая продукцию лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и эстрогена, что также является фактором активации костной резорбции. У женщин с аменореей на фоне болезни Иценко – Кушинга уровень эстрадиола существенно ниже, чем у больных с олигоменореей или нормальным менструальным циклом, и зависит в большей степени от уровня сывороточного кортизола, а не от уровня циркулирующих андрогенов [22].

В постменопаузе выраженные костные потери активируются возникающим дефицитом половых гормонов, так как уровень эстрадиола в течение менопау-



через 12 месяцев повышал МПК в позвоночнике, шейке бедра и трохантере и достоверно снижал риск переломов позвонков на 70% по сравнению с плацебо ( $p = 0,042$ ) [30]. Кроме того, ряд исследований продемонстрировал позитивное действие ризедроната на костную ткань у пациентов, получающих ГК по поводу ревматоидного артрита.

*Золедроновая кислота* обладает самым мощным антирезорбтивным действием в ряду применяемых в клинической практике современных бисфосфонатов. В крупном трехлетнем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 7765 женщин с постменопаузальным остеопорозом были рандомизированы на группу лечения золедроновой кислотой (5 мг внутривенно 1 раз в год) или группу плацебо. Лечение золедроновой кислотой привело к снижению риска переломов позвонков, по данным рентгеноморфометрии, за три года наблюдения на 70% в сравнении с плацебо (3,3% в группе лечения против 10,9% для плацебо; относительный риск 0,30; 95% ДИ 0,24–0,38) и снижению риска переломов бедра на 41% (1,4% в группе лечения против 2,5% для плацебо; относительный риск 0,59; 95% ДИ 0,42–0,83). Наблюдалось также снижение периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков на 25%, 33% и 77% соответственно ( $p < 0,001$  для всех сравнений) [10].

Золедроновая кислота продемонстрировала также высокую эффективность в профилактике и лечении ГКО. В мультицентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании изучалась эффективность однократной внутривенной инфузии золедроновой кислоты в сравнении с терапией ризедронатом в дозе 5 мг в день [29]. 833 мужчины и женщины были рандомизированы на группу лечения золедроновой кислотой ( $n = 416$ ) или ризедронатом ( $n = 417$ ). Из числа рандомизиро-

ванных больных была выделена подгруппа лечения ГКО – пациенты, получавшие ГК уже более трех месяцев (272 пациента на золедроновой кислоте и 273 на ризедронате), и подгруппа профилактики – больные, лечившиеся ГК на момент скрининга менее трех месяцев (по 144 пациента на каждом методе терапии). Уже через 6 месяцев терапии золедроновой кислоты показала более высокую эффективность в отношении МПК позвоночника и бедра по сравнению с ризедронатом в обеих подгруппах. Через 12 месяцев прирост МПК поясничных позвонков при лечении золедроновой кислотой был значимо выше по сравнению с ризедронатом как в подгруппе лечения (различия между группами составили 1,36%; 95% ДИ 0,67–2,05), так и в подгруппе профилактики (соответственно 1,96%; 95% ДИ 1,04–2,88). В обеих подгруппах при лечении золедроновой кислотой по сравнению с ризедронатом наблюдался больший прирост МПК в шейке бедра, трохантере и проксимальном отделе бедра в целом. Кроме того, лечение золедроновой кислотой способствовало более выраженному замедлению костной резорбции по сравнению с ризедронатом – в обеих подгруппах в первом случае через 12 месяцев наблюдалось более значимое снижение маркеров резорбции  $\beta$ -СТх и P1NP. Число новых позвоночных переломов на фоне обоих методов лечения было очень низким и статистически не различалось [29]. Таким образом, однократная внутривенная инфузия золедроновой кислоты, вероятно, более эффективна в предотвращении костных потерь, чем ризедронат, при проведении профилактики и лечения остеопороза у пациентов, получающих ГК.

Другие фармакологические препараты, применяемые для лечения и профилактики ГКО, относятся ко второй линии терапии или применяются в составе комбинированных схем лечения.

*Эстроген-гестагенная терапия (ЭГТ)*. Исследований по оценке эффективности ЭГТ при ГКО сравнительно мало. В большинстве исследований у женщин, получающих ГК в постменопаузальном периоде, на фоне ЭГТ наблюдалось повышение МПК в позвоночнике и шейке бедра без снижения риска переломов [5]. Наше исследование показало, что по влиянию на МПК и биохимические костные маркеры препараты ЭГТ одинаково эффективны в профилактике постменопаузального остеопороза и ГКО [2].

*Паратиреоидный гормон*. В двойном слепом рандомизированном исследовании продолжительностью 18 месяцев, включившем 428 пациентов, принимающих СГК более трех месяцев в дозе  $\geq 5$  мг/сут в преднизолоновом эквиваленте, изучали эффективность терипаратида (20 мкг/сут) в сравнении с алендронатом (10 мг/сут ежедневно) [33]. В группе лечения терипаратидом отмечен значимо больший прирост МПК: через 6 месяцев в поясничном отделе позвоночника, а через 12 месяцев – в проксимальном отделе бедра. Через 18 месяцев повышение МПК поясничного отдела позвоночника составило  $7,2 \pm 0,7\%$  в группе

Золедроновая кислота обладает самым мощным антирезорбтивным действием в ряду применяемых в клинической практике современных бисфосфонатов.

терипаратида против  $3,4 \pm 0,7\%$  в группе алендроната ( $p < 0,001$ ). Значимые различия получены также по частоте переломов позвонков (0,6% и 6,1% соответственно,  $p = 0,004$ ) [33].

Есть опыт применения паратиреоидного гормона у женщин в менопаузе, принимающих ГК и ЭГТ. При этом терапия паратире-



оидным гормоном в сочетании с ЭГТ оказывала значимо больший эффект на МПК позвоночника, чем только ЭГТ [23].

**Кальцитонин.** В проведенных в разное время исследованиях показано, что использование кальцитонина с целью профилактики ГКО способствует замедлению потери костной массы, но не приводит к приросту МПК [5]. В то же время в случае развившегося ГКО или при длительной ГК-терапии лечение кальцитонином достоверно повышает МПК [31]. У больных с хронической болью в спине, получающих ГК-терапию, анальгетический эффект кальцитонина сохраняется в течение 6–12 месяцев и не ослабевает при продолжительном лечении [31]. Несмотря на значительное количество работ по применению кальцитонина лососа при ГКО, ни в одной из них не оценивалось влияние терапии на риск переломов.

**Кальций и препараты витамина D.** В настоящее время установлено, что применение препаратов кальция в виде самостоятельной терапии у больных, принимающих СГК, неэффективно [5]. Тем не менее назначение солей кальция при ГКО необходимо для восстановления кальциевого баланса и предотвращения вторичного гиперпаратиреоза. Результаты применения комбинированных препаратов кальция в сочетании с нативным витамином D при ГКО противоречивы. В одних исследованиях положительного эффекта в отношении остеопороза получено не было [9], по результатам других работ было сделано заключение, что назначение кальция в комбинации с витамином D способно уменьшить костные потери в течение первого года лечения ГК, но неэффективно при развившемся ГКО [6]. Согласно последним рекомендациям, пациенты, принимающие ГК, должны получать не менее 1000–1500 мг элементарного кальция и 800 МЕ витамина D в сутки [5].

**Активные метаболиты витамина D** более эффективны по сравнению с нативным витамином D

в увеличении МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, а также в снижении риска переломов позвонков. В частности, по данным метаанализа, проведенного R.N. de Nijs, активные метаболиты витамина D оказывают значимо более выраженный эффект на МПК позвоночника, а также на риск переломов позвоночника при приеме ГК по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием [13]. Однако эффективность активных метаболитов витамина D была ниже по сравнению с бисфосфонатами как в воздействии на МПК, так и в предупреждении переломов [13].

### Когда начинать фармакологическую терапию?

Поскольку после назначения ГК очень быстро активируется потеря костной массы и повышается риск переломов, терапевтическое вмешательство должно быть осуществлено как можно скорее. Для того чтобы в каждом конкретном клиническом случае врачу было легче принять решение о проведении профилактики или лечения ГКО, некоторые страны разработали клинические рекомендации [5, 18, 28]. Комитет по клиническим рекомендациям Американской коллегии ревматологов предлагает назначать антиостео-

≥ 5 мг/сут и имеющим T-критерий ≥ -1,0 [28]. Аналогично в Российских клинических рекомендациях предписывается рассматривать вопрос о проведении профилактических или лечебных мероприятий одновременно с назначением длительной (более трех месяцев) терапии системными ГК [5]. Немецкие клинические рекомендации советуют начинать терапию бисфосфонатами при планируемой длительности терапии ГК более трех месяцев всем пациентам при назначении высокой дозы ГК (> 15 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте), а также женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 70 лет, начинающим применение ГК в средних дозах (≥ 7,5 и ≤ 15 мг/сут) [18]. При этом нет необходимости проводить денситометрическое исследование с целью определения уровня МПК. У женщин в пременопаузе и мужчин моложе 70 лет, получающих ГК в дозе ≥ 7,5 и ≤ 15 мг/сут, а также у всех пациентов, получающих ГК в низких дозах (< 7,5 мг/сут), решение вопроса о назначении терапии может быть принято только после проведения денситометрического исследования и определения степени риска перелома [18]. Таким образом, на сегодняшний день нет общепринятых программ лечения и профилактики ГКО.

В Российских клинических рекомендациях предписывается рассматривать вопрос о проведении профилактических или лечебных мероприятий одновременно с назначением длительной (более трех месяцев) терапии системными глюкокортикоидами.

поротические препараты, если ожидаемая продолжительность лечения ГК – более трех месяцев [47]. В этом случае терапию следует начинать пациентам, получающим ГК в дозе преднизолона

Несмотря на имеющиеся американские, немецкие, российские и другие рекомендации, оптимальные подходы к профилактике и лечению ГКО требуют дальнейшего совершенствования. ❁