



# Глюкокортикостероидный остеопороз: современные подходы к терапии

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

*Глюкокортикостероидный остеопороз – наиболее частая и тяжелая форма вторичного остеопороза. Это ятрогенное заболевание, развивающееся вследствие приема глюкокортикостероидов для лечения различных патологий. Особенностью данного варианта остеопороза является преобладание костной резорбции над костеобразованием. Повышение резорбции кости отмечается рано и носит временный характер. Установлено, что даже небольшие дозы глюкокортикостероидов ассоциируются с повышением риска переломов. В связи с особенностями патогенеза глюкокортикостероидного остеопороза в последнее время все большее внимание уделяется антиостеопоротическому препарату с анаболическим механизмом действия – терипаратиду. Препарат представляет собой рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон. Терипаратид оказывает комплексное влияние на костную ткань. Его преимущества над бисфосфонатами (алендронатом, ризедронатом) в данной популяции доказаны в ряде исследований. Поэтому терипаратид можно рассматривать в качестве препарата первой линии при тяжелом глюкокортикостероидном остеопорозе.*

**Ключевые слова:** глюкокортикостероидный остеопороз, костная резорбция, костное ремоделирование, перелом, терипаратид

**О**стеопороз (ОП) – одно из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний [1]. Остеопороз характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани (МПК), а также потерей структурных и биомеханических свойств, необходимых для поддержания гомеостаза кости. Различают первичный и вторичный ОП. Большинство случаев приходится на первичный ОП, развивающийся, как правило, на фоне постменопаузы. Причины развития вторичного

ОП представлены в табл. 1 [2]. Значительная часть случаев развития вторичного ОП связана с ятрогенными факторами – приемом лекарственных препаратов. Установлено, что применение ряда лекарственных средств приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов [3]. К препаратам, способным вызывать ОП, в частности, относятся глюкокортикостероиды (ГКС), ингибиторы протонной помпы (ИПП), противосудорожные средства (табл. 2). Глюкокортикостероидный остеопороз – наиболее частая

и тяжелая форма вторичного остеопороза [4]. Это ятрогенное заболевание, развивающееся вследствие применения препаратов указанной группы для лечения различных патологий, в первую очередь иммуноопосредованных. К таковым относятся бронхиальная астма, ревматические болезни – ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, системные васкулиты и др.

Известно, что у 30–50% пациентов, получающих ГКС, развиваются переломы [5]. Даже низкие дозы ГКС – 3–10 мг/сут в пересчете на преднизолон способны индуцировать указанные события [6, 7].

Для глюкокортикостероидного ОП характерны быстрая потеря костной массы и увеличение риска переломов уже в начале проведения терапии. Это обуславливает необходимость первичной профилактики переломов у пациентов группы высокого риска [8].

У пациентов с глюкокортикостероидным ОП наиболее высок риск развития переломов позвонков, которые часто происходят бессимптомно [6]. Риск переломов возрастает в первые шесть месяцев терапии ГКС независимо от исходных показателей МПК [3, 9]. Кроме того, отмечается положительная корреляция с суточной дозой препарата – чем выше доза, тем больше риск развития переломов [10].

Кость – метаболически активная ткань, которая постоянно подвергается ремоделированию [11].



Способность кости выдерживать ежедневные нагрузки зависит от двух процессов: постоянной адаптации к нагрузкам (моделирование) и коррекции механических микроповреждений (ремоделирование). Оба процесса основаны на согласованной работе клеточных популяций, резорбирующих и формирующих кость. В результате старая костная ткань замещается новой, что поддерживает целостность скелета. При моделировании морфология костной ткани обычно изменяется, и этот процесс наиболее активен во время роста скелета. Ремоделирование не связано с процессом роста, оно затрагивает уже существующий скелет. Резорбция и образование костной ткани строго регулируются местными и системными факторами, что в норме обеспечивает баланс между этими процессами. Нарушение регуляции может привести как к ускоренной потере костной ткани (например, при остеопорозе), так и к избыточному ее накоплению (остеопетрозу). Последствия этих нарушений очень серьезны – повышается риск переломов и развития компрессионных синдромов.

Процесс ремоделирования кости обеспечивается за счет взаимодействия нескольких типов клеток: остеокластов, остеобластов и остеоцитов. Ремоделирование кости контролируется секретиремым остеоцитами склеростинном. Остеокласты активируются макрофагальным колониестимулирующим фактором (М-КСФ) и рецепторным активатором лиганда ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (RANKL). Остеопротегерин является регуляторной молекулой с противоположными RANKL биологическими эффектами. Зрелые остеобласты выделяют коллаген и формируют неминерализованную костную ткань, называемую остеоидом, которая минерализуется в течение нескольких месяцев. Минерализация остеоида требует адекватного уровня витамина D и кальция.

Таблица 1. Основные причины развития вторичного остеопороза

Причины	Описание
Эндокринные болезни	Эндогенный гиперкортицизм (синдром Иценко – Кушинга) Тиреотоксикоз Гипогонадизм Гиперпаратиреоз Сахарный диабет Гипопитуитаризм
Ревматические болезни	Ревматоидный артрит Системная красная волчанка
Хроническая болезнь почек	Хроническая почечная недостаточность Почечный канальцевый ацидоз
Болезни крови	Миеломная болезнь Лейкозы Лимфомы
Болезни органов пищеварения	Нарушение всасывания Заболевания печени
Генетические нарушения	Несовершенный остеогенез Синдром Марфана Синдром Элерса – Данлоса Гомоцистинурия Лизинурия
Другие причины	Овариэктомия Иммобилизация Алкоголизм Трансплантация органов Прием препаратов, в частности ГКС, ИПП

Таким образом, развитие ОП определяется дисбалансом между регуляторными факторами, влияющими на интенсивность процессов резорбции и образования кости.

Для глюкокортикостероидного ОП характерно преобладание снижения костеобразования над увеличением резорбции кости. Указанные изменения отмечаются рано, однако являются временными (рисунок). Повышение костного метаболизма при отрицательном балансе ремоделирования приводит к быстрой потере костной массы [4].

ГКС вызывают повышенную экспрессию RANKL и М-КСФ остеобластами и подавление экспрессии остепротегерина, что приводит к увеличению остеокластогенеза, продолжительности жизни и активности остеокластов. Как следствие, повышается резорбция кости, наблюдаемая в начале курса терапии ГКС [8]. Уменьшение костеобразования в дальнейшем обуславливает снижение костного обмена.

Непосредственные эффекты ГКС на формирование кости в значительной степени связаны со стимуляцией таких регуляторных механизмов, как повышение экспрессии белка-активатора пролиферации пероксисом  $\gamma 2$  (PPAR- $\gamma 2$ ) и негативным воздействием на сигнальный путь «Wnt/ $\beta$ -катенин» (один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез, онкогенез и дифференцировку клеток) [4, 8]. Первый механизм способствует дифференцировке плюрипотентных клеток-предшественников на адипоциты (по сравнению с остеобластами). В результате этого количество остеобластов уменьшается. Повышенная экспрессия склеростина приводит к ингибированию сигнального пути «Wnt/ $\beta$ -катенин» и, как следствие, снижению дифференцировки предшественников остеобластов в зрелые остеобласты, а также увеличению апоптоза остеобластов и остеоцитов [4].



Таблица 2. Препараты, наиболее часто приводящие к снижению минеральной плотности костей и повышению риска переломов

Группа препаратов	Механизм развития остеопороза	Снижение риска переломов/ возможность восстановления МПК после отмены терапии	Рекомендации по скринингу	Рекомендации по лечению	Другие рекомендации
Глюкокортико-стероиды	Стимуляция резорбции и угнетение восстановления костной ткани	Риск переломов снижается до исходного в течение двух лет после отмены	Оценка риска переломов с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция	Назначение препаратов кальция и витамина D Назначение бисфосфонатов или терипаратида в зависимости от риска переломов	Использование минимально необходимых доз глюкокортикоидов и продолжительности лечения Использование других иммуносупрессивных препаратов для ограничения дозы глюкокортикоидов
Ингибиторы протонной помпы (омепразол и др.)	Возможно, снижение всасывания кальция в кишечнике	Риск переломов снижается до исходного в течение одного года после отмены	Отсутствуют	Назначение препаратов кальция и витамина D Следует избегать назначения ингибиторов протонной помпы в комбинации с бисфосфонатами	Применение других противоязвенных средств (блокаторов H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов)
Анти-эпилептические препараты (противосудорожные)	Возможно, инактивация биологических эффектов витамина D	Неизвестно	Оценка риска переломов с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция каждые 6–12 месяцев	Назначение препаратов кальция и витамина D: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ при лечении не индуцирующими ферменты препаратами (ацетазоламидом, клоназепамом и др.) – 1000–1200 МЕ витамина D в день</li> <li>■ при лечении индукторами ферментов (фенобарбиталом, карбамазепином и др.) – 2000–4000 МЕ витамина D в день</li> </ul> Применение бисфосфонатов у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет	Применение препаратов других классов, например леветирацетама
Медроксипрогестерон	Снижение продукции эстрогенов и, как следствие, активация костной резорбции	Частичное или полное восстановление МПК позвоночника и бедренной кости	Проведение DEXA Мониторинг уровней витамина D и кальция	Назначение препаратов кальция и витамина D Ограничение длительности лечения двумя-тремя годами Определенных данных об эффективности бисфосфонатов не получено	Оральные контрацептивы Низкие дозы эстрогенов Другие методы контроля
Ингибиторы ароматазы (анастрозол и др.)	Снижение продукции эстрогенов и, как следствие, активация костной резорбции	Неизвестно	Проведение DEXA и FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция	Назначение препаратов кальция и витамина D Назначение бисфосфонатов пациентам со средним и высоким риском переломов Назначение деносуаба	Отсутствуют
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (гозерелин и др.)	Снижают продукцию лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, вследствие чего снижаются уровни тестостерона и эстрадиола, повышается резорбция кости	Может быть восстановлена МПК в течение двух лет в зависимости от доз препаратов и длительности лечения	Оценка риска переломов с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция Проведение денситометрии каждые два года	Назначение бисфосфонатов, деносуаба, ралоксифена, торемифена Назначение бисфосфонатов пациентам со средним и высоким риском переломов	У мужчин без метастазов в кости препаратами второй линии являются блокаторы андрогеновых рецепторов



Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин и др.)	Неизвестно	Вероятно	Оценка риска переломов с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция	Назначение препаратов кальция и витамина D	Применение антидепрессантов других групп
Тиазолидиндионы (пиоглитазон и др.)	Угнетение восстановления костной ткани	Неизвестно	Оценка риска переломов с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция	Следует избегать назначения при наличии диагностированного остеопороза Данные о возможности профилактики отсутствуют	Назначение других антидиабетических препаратов (метформина, производных сульфонилмочевины, инсулина)
Ингибиторы кальциневрина (такролимус и др.)	Активация резорбции костной ткани остеокластами	Неизвестно	Оценка риска переломов перед трансплантацией с помощью DEXA, FRAX Мониторинг уровней витамина D и кальция Проведение денситометрии каждые два года	Назначение препаратов кальция и витамина D	Отсутствуют
Гепарин	Ингибция остеобластов с угнетением формирования костной ткани Повышение резорбции костной ткани	Практически полное восстановление МПК	Отсутствуют	Отсутствуют	Назначение фондапаринукса
Варфарин	Снижение минерализации кости	Неизвестно	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют

ГКС обладают широким спектром опосредованных эффектов на кость [12]. Так, снижение минерализации костной ткани обусловлено их влиянием на уменьшение всасывания кальция [5], подавление гормона роста [13], изменение выработки половых гормонов [5, 14], работу паращитовидных желез [5, 15].

Таким образом, ГКС уменьшают костеобразование и увеличивают резорбцию кости, что приводит к потере костной ткани и ухудшению ее микроархитектуры.

ГКС также ассоциируются с потерей мышечной массы и силы, в результате чего увеличивается частота падений. Комбинированные эффекты на кости и мышцы объясняют повышение риска переломов на фоне применения

ГКС [16]. Необходимо отметить, что риск переломов при лечении ГКС повышается еще до того, как может быть зафиксировано снижение МПК [3].

Даже небольшие дозы ГКС увеличивают риск переломов, причем суточная доза в этом отношении важнее, чем кумулятивная [3]. Так, глюкокортикостероиды в дозе 2,5 мг/сут в пересчете на преднизолон связаны с повышенным риском переломов позвоночника, более 7,5 мг – с пятикратным риском переломов позвоночника и бедра [17, 18]. Прием преднизолона 10 мг/сут более 90 дней приводит к 17-кратному увеличению риска переломов позвонков и семикратному – переломов шейки бедра [19].

Хотя все пациенты подвержены риску потери костной ткани, вызванной приемом ГКС, у женщин в постменопаузе и пожилых мужчин он значительно выше, особенно при дозе более чем 20 мг/сут [20].

К дополнительным факторам, которые повышают риск ГКС-индуцированных переломов, относят низкую массу тела, курение, переломы у родителей, употребление более трех доз алкогольных напитков в день и проведение внутривенной пульс-терапии ГКС [21, 22].

После прекращения терапии ГКС риск переломов постепенно снижается до базового уровня в течение одного-двух лет [6, 18].

Как было отмечено ранее, риск переломов увеличивается



## Прямое влияние глюкокортикостероидов на кость

до того, как будут обнаружены изменения МПК, поэтому денситометрия (Dual Energy X-ray Absorptiometry – DEXA) имеет ограниченную прогностическую ценность при данной патологии [3], так же как шкала оценки риска переломов (Fracture Risk Assessment Tool – FRAX). Последний инструмент может привести к недооценке риска ГКС-индуцированных переломов, поскольку учитывается средняя доза препарата, а не индивидуальные или кумулятивные дозы. Несмотря на эти ограничения, денситометрия и FRAX остаются основными методами диагностики глюкокортикостероидного ОП и мониторинга состояния

костной ткани [8]. Измерение исходной МПК и/или анализ FRAX следует проводить до начала терапии ГКС. На исходном уровне и до принятия решения о предотвращении или лечении ГКС-индуцированной потери костной массы рекомендованы дополнительные исследования сывороточных уровней витамина D, кальция, биохимических показателей функции печени и почек [21, 23, 24]. ГКС-индуцированная потеря МПК может быть уменьшена с помощью минимизации дозы стероидов и назначения препаратов кальция и витамина D. Для лечения глюкокортикостероидного ОП, согласно национальным и международным рекоменда-

циям, применяются бисфосфонаты или терипаратид [8, 21, 23–26]. В Российской Федерации для лечения глюкокортикостероидного ОП зарегистрированы антирезорбтивные и костноанаболические препараты. К первым относятся бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота), ко вторым – терипаратид. В настоящее время получены доказательства высокого уровня в отношении влияния бисфосфонатов и терипаратида на разные проявления глюкокортикостероидного ОП (табл. 3) [26]. Бисфосфонаты, пероральные или внутривенные, эффективны в предотвращении снижения МПК, вызванного исполь-

Таблица 3. Препараты, рекомендованные для лечения глюкокортикостероидного остеопороза, и уровень рекомендаций в отношении их влияния на симптомы заболевания

Препарат	Повышение МПК (позвоночник)	Повышение МПК (бедро)	Предотвращение переломов позвонков	Предотвращение других переломов
Алендронат	A	A	B	НД
Ризедронат	A	A	A	НД
Золедроновая кислота	A	A	НД	НД
Терипаратид	A	A	A	НД

Примечание. А – рекомендация основана на результатах рандомизированных клинических исследований, В – рекомендация основана на результатах контролируемых исследований без рандомизации или наблюдательных исследований, НД – недостаточно данных.



зованием ГКС, поэтому входят в большинство рекомендаций по лечению [2, 23–26]. Тем не менее из-за особенностей патогенеза глюкокортикостероидного ОП возможность контроля патологии бисфосфонатами (подавляют резорбцию) может быть ограничена. В связи с этим особое внимание в последнее время направлено на антиостеопоротический препарат с анаболическим механизмом действия – терипаратид. Терипаратид (Форстео®, регистрационное удостоверение П N015927/01, компания «Эли Лилли Восток С.А.») представляет собой рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон и является активным фрагментом эндогенного человеческого паратгормона (ПТГ). Физиологическое действие ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани с помощью остеобластов. ПТГ опосредованно увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов почками. Биологическое действие ПТГ реализуется за счет связывания со специфическими ПТГ-рецепторами на поверхности клеток. Терипаратид связывается с теми же рецепторами и оказывает такое же действие на кости и почки, как и ПТГ.

Введение терипаратида способствует образованию новой костной ткани на трабекулярной и кортикальной (периостальной и/или эндостальной) поверхностях костей с преимущественной стимуляцией активности остеобластов по отношению к активности остеокластов. На фоне лечения терипаратидом МПК увеличивается на 5–10% (в том числе в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и бедренной кости). Минерализация происходит без признаков токсического воздействия на клетки костной ткани. Сформированная под влиянием терипаратида костная ткань имеет нормальное строение (без образования ретикулофиброзной ткани и фиброза костного мозга).

Применение терипаратида ассоциируется со снижением риска переломов, указанный эффект не зависит от возраста пациентов, исходного уровня костного метаболизма или величины МПК [27]. Комплексное влияние терипаратида на костную ткань обусловлено [28, 29]:

- повышением уровня инсулиноподобного фактора роста 1, что приводит к увеличению количества предшественников остеобластов и выживаемости остеобластов;
- активацией сигнального пути кальциевой киназы С, который стимулирует пролиферацию клеточной линии остеобластов;
- стимулированием сигнального пути Wnt, в результате чего повышается костеобразование;
- снижением синтеза склеростина, антагониста пути Wnt, что приводит к увеличению костеобразования;
- контролем репликации, дифференцировки и выживания предшественников остеобластов за счет влияния на экспрессию и высвобождение фактора роста фибробластов 2, интерлейкина 6, костного морфогенетического белка, трансформирующего фактора роста  $\beta$ ;
- активацией покоящихся клеток костной ткани;
- снижением апоптоза остеобластов.

Как следствие, на фоне терипаратида увеличиваются объем трабекулярной кости и механическая прочность костей (в моделях на животных).

Эффективность и безопасность терипаратида были доказаны у пациентов с глюкокортикостероидным ОП [29].

Больным, принимающим ГКС перорально, антиостеопоротические препараты назначаются как с целью профилактики развития, так и с целью лечения остеопороза. У пациентов с высоким риском переломов такая терапия должна начинаться одновремен-

но с назначением ГКС и быть длительной (три месяца и более) [30]. Необходимо отметить, что традиционно в качестве препаратов первой линии рассматриваются бисфосфонаты, терипаратид – только при невозможности их применения, особенно у женщин в пременопаузе, получающих ГКС более 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон [21, 25]. Однако получено достаточно доказательств превосходства терипаратида над бисфосфонатами у больных глюкокортикостероидным ОП. Так, в двойном слепом рандомизированном сравнительном контролируемом клиническом исследовании терипаратида 20 мкг/сут (подкожное введение) и алендроната 10 мг/сут (пероральный прием) у 428 пациентов с ОП, которые получали ГКС в дозе 5 мг/сут или более в течение как минимум трех месяцев [31], установлено, что через 18 месяцев МПК в поясничном отделе позвоночника значительно больше увеличилась у пациентов, получавших терипаратид, чем у пациентов, получавших алендронат, – 7,2 против 3,4% ( $p < 0,001$ ). Наблюдалась также достоверная разница по частоте новых случаев переломов позвонков. Полученные данные свидетельствовали в пользу терипаратида – 0,6 против 6,1% ( $p = 0,004$ ). Через 36 месяцев лечения в группе терипаратида зафиксировано увеличение МПК позвоночника и бедра, а также более низкая частота новых переломов позвонков по сравнению с группой алендроната – 1,7 против 7,7% ( $p = 0,007$ ) [32, 33].

При сравнении эффективности терипаратида и ризедроната у мужчин, получавших ГКС перорально в течение трех месяцев, достоверное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника наблюдалось в группе терипаратида. Кроме того, терипаратид в большей степени улучшал прочность и жесткость костей [34].

Терипаратид продемонстрировал высокую эффективность не толь-



ко при глюкокортикостероидном ОП. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований по предотвращению переломов, у 1637 женщин при постменопаузальном ОП лечение терипаратидом по меньшей мере 18 месяцев ассоциировалось со значительным уменьшением риска переломов позвонков и внепозвоночных переломов. Так, на фоне такой терапии зафиксировано увеличение МПК позвоночника и бедра. Указанный эффект носил дозозависимый характер. Перелом позвонков отмечен у 4% пациентов группы терипаратида 20 мкг/сут, у 5% – группы терипаратида 40 мкг/сут и у 14% – группы плацебо. Таким образом, риск переломов снизился на 65 и 69% (по сравнению с плацебо). Внепозвоночные переломы имели место у 3% больных в группах терипаратида и у 6% – в группе плацебо. Их риск снизился на 53% в группе терипаратида 20 мкг/сут и на 54% в группе терипаратида 40 мкг/сут (по сравнению с плацебо) [35].

Полученные данные могут служить обоснованием использования терипаратида в качестве препарата первой линии у ряда пациентов, особенно при наличии высокого риска перелома позвонков [4].

Необходимо отметить, что анаболическая терапия ОП начинает занимать все большее место в клинической практике [36]. Так, согласно российскому консенсусу, терипаратид является препаратом первого выбора для лечения глюкокортикостероидного ОП у мужчин и женщин с высоким риском переломов (низкоэнергетические переломы в анамнезе или по FRAX). Терипаратид также может быть назначен при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК), непереносимости других препаратов для лечения остеопороза или наличия противопоказаний для их назначения [30].

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике остеопороза указано, что ввиду анаболического эффекта терипаратид следует использовать у пациентов с тяжелым остеопорозом, с уже имеющимися переломами тел позвонков в анамнезе, у лиц с крайне высоким риском низкотравматических переломов, с неэффективностью предшествующей терапии, а также непереносимостью альтернативного лечения. У пациентов с впервые диагностированным тяжелым остеопорозом лечение предпочтительно начинать с анаболических препаратов (терипаратида) с переходом в дальнейшем на антирезорбтивные препараты [37].

Еще один важный вопрос: возможно ли в случае тяжелого течения ОП комбинировать терипаратид с бисфосфонатами? Результаты ряда исследований не продемонстрировали дополнительных преимуществ такой комбинации [38, 39]. Однако в одном из исследований однократное введение золедроновой кислоты с ежедневными инъекциями терипаратида способствовало достоверно более выраженному повышению МПК позвоночника и бедра по сравнению с монотерапией каждым из препаратов в отдельности [40].

Недавно опубликованный метаанализ десяти исследований с участием 1042 пациентов показал, что комбинированная терапия превосходит монотерапию в отношении увеличения МПК в поясничном отделе позвоночника и бедре, а также в отношении снижения риска переломов. В то же время ряд методических аспектов оценки качества данных свидетельствует о необходимости дальнейшего накопления информации для формулирования окончательных выводов [41].

В настоящее время изучается роль терипаратида в лечении пациентов с переломами. Установлено, что ПТГ усиливает

заживление переломов [42–45]. Однако результаты немногочисленных рандомизированных клинических исследований противоречивы. Так, в рандомизированном контролируемом пилотном исследовании у 12 женщин в пременопаузе со стрессовыми переломами нижних конечностей терипаратид против плацебо в течение восьми недель продемонстрировал значительный анаболический эффект. Кроме того, терипаратид в отличие от плацебо ассоциировался с большей частотой случаев заживления переломов – 83,3 против 57,1%, однако разница не была статистически значимой [46].

Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование с участием 102 женщин в постменопаузе, прошедших консервативное лечение по поводу дистальных переломов лучевой кости, показало, что введение терипаратида 20 мкг/сут по сравнению с применением плацебо сокращало срок заживления переломов – 7,4 и 9,1 недели соответственно. В то же время существенной разницы в отношении указанного показателя между терипаратидом в дозе 40 мкг/сут и плацебо не отмечено [47].

Таким образом, ГКС-индуцированный остеопороз представляет собой важную медицинскую проблему и требует специфических подходов к лечению.

На сегодняшний день имеется достаточно теоретических обоснований и клинических данных для того, чтобы рассматривать антиостеопоротический препарат анаболического действия терипаратид в качестве препарата первой линии при тяжелом глюкокортикостероидном ОП. У этой категории пациентов терипаратид превосходит по эффективности бисфосфонаты.

Предметом дальнейших исследований должна быть оценка возможности применения терипаратида в комбинации с бисфосфонатами, а также его способность заживлять состоявшиеся переломы. ☺

# СЛЕДУЮЩИЙ ШАГ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА – НОВАЯ КОСТЬ

  
**ФОРСТЕО®**  
терипаратид (ДНК-рекомбинантный)



- Формирует новую костную ткань<sup>1</sup>
- Увеличивает массу и прочность костной ткани<sup>2</sup>
- Значительно снижает риск переломов<sup>3,4</sup>



## Показания к применению:

- Лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде
- Лечение первичного остеопороза или остеопороза, обусловленного гипогонадизмом, у мужчин
- Лечение у мужчин и женщин остеопороза с повышенным риском переломов, обусловленного длительной системной терапией глюкокортикостероидами

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФОРСТЕО®

**Регистрационный номер:** П N015927/01 от 12.05.2011. **Торговое название препарата:** ФОРСТЕО®. **МНН:** терипаратид. **Фармакотерапевтическая группа:** паратиреоидного гормона аналог. Форстео® (рекомбинантный человеческий ПТГ (1-34)) является активным фрагментом эндогенного человеческого ПТГ. Физиологическое действие ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. **Показания к применению:** лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, лечение первичного остеопороза или остеопороза, обусловленного гипогонадизмом, у мужчин, лечение у мужчин и женщин остеопороза с повышенным риском переломов, обусловленного длительной системной терапией глюкокортикостероидами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к терипаратиду или вспомогательным веществам препарата, предшествующая гиперкальциемия, тяжелая почечная недостаточность, метаболические заболевания костей (включая гиперпаратиреоз и болезнь Педжета), за исключением первичного остеопороза и остеопороза, обусловленного длительной системной терапией глюкокортикостероидами, повышение активности щелочной фосфатазы неясного генеза, предшествующая лучевая терапия костей скелета, метастазы в кости или опухоли костей в анамнезе, беременность и лактация, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендованная доза терипаратида составляет 20 мкг, вводится 1 раз в день подкожно в область бедра или живота. Максимальная продолжительность лечения терипаратидом составляет 24 месяца. Терипаратид не должен применяться у детей или подростков. **Побочное действие:** к числу наиболее частых побочных эффектов (≥ 10%) относятся боли в конечностях. Частыми побочными эффектами (от 1 до 10%) являются головокружение, головная боль, тошнота, рвота, ощущение сердцебиения, понижение артериального давления, одышка, мышечные судороги, чувство усталости, астения, легкие и преходящие явления в месте инъекции, такие как боль, припухлость, эритема, зуд, образование синяков и незначительное кровотечение в месте инъекции, повышенное потоотделение, анемия, гиперхолестеринемия, депрессия. **Передозировка:** передозировка может проявляться гиперкальциемией и развитием ортостатического коллапса. Также возможны тошнота, рвота, головокружение, головная боль. **С осторожностью:** у пациентов в стадии обострения мочекаменной болезни или недавно ее перенесших, из-за возможного ухудшения состояния (следует контролировать экскрецию кальция с мочой), у пациентов с умеренными нарушениями функции почек; гиповитаминоз D, клинически значимая гипокальциемия. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 250 мкг/мл в шприц-ручке по 2,4 мл. **Срок годности:** 2 года. Отпускается по рецепту. **Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.**<sup>5</sup> **Название и адрес производителя:** «Лилли Франс», Франция, 2 Rue du Colonel Lilly, 67640 Фегершайм, Франция, «Lilly France», 2 Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France. Представительство в России. Адрес для предъявления претензий: ООО «Лилли Фарма», 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 495 258-50-01, факс +7 495 258-50-05.

\* Снижение относительного риска переломов

1. Jiang Y, et al. J Bone Miner Res. 2003;18(11):1932-1941. 2. Graefl C et al JBMR 2009; 24(10): 1672-1680. 3. Prevrtal S et al Curr Med Res Opin 2009; 25(4):921-928.

4. Neer R et al N Engl J Med 2001; 344 (19): 1434-1441. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Форстео®







## Литература

1. *Торопцова Н.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И.* Проблема остеопороза в современном мире // РМЖ. 2005. № 24. С. 1582–1586.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза. М., 2014 // [rheumatolog.ru/media/filer\\_public/d6/e1/d6e1681b-3749-469a-91fc-9608b4d69f94/osteoporoz.pdf](http://rheumatolog.ru/media/filer_public/d6/e1/d6e1681b-3749-469a-91fc-9608b4d69f94/osteoporoz.pdf).
3. *Panday K., Gona A., Humphrey M.B.* Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2014. Vol. 6. № 5. P. 185–202.
4. *Compston J.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update // *Endocrine.* 2018. Vol. 61. № 1. P. 7–16.
5. *Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy // *Osteoporos. Int.* 2007. Vol. 18. № 10. P. 1319–1328.
6. *Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L. et al.* Use of oral corticosteroids and risk of fractures // *J. Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15. № 6. P. 933–1000.
7. *Steinbuch M., Youket T., Cohen S.* Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. № 4. P. 323–328.
8. *Торопцова Н.В.* Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение // *Научно-практическая ревматология.* 2014. Т. 52. № 4. С. 423–429.
9. *Johnell O., de Laet C., Johansson H. et al.* Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD // *Osteoporos. Int.* 2002. Vol. 13. Suppl. 1. P. S14.
10. *Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L. et al.* Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses // *Rheumatology (Oxf.).* 2000. Vol. 39. № 12. P. 1383–1389.
11. *Martin T.J., Sims N.A., Ng K.W.* Regulatory pathways revealing new approaches to the development of anabolic drugs for osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 8. P. 1125–1138.
12. *Henneicke H., Gasparini S.J., Brennan-Speranza T.C. et al.* Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications // *Trends Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 25. № 4. P. 197–211.
13. *Mazziotti G., Giustina A.* Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013. Vol. 9. № 5. P. 265–276.
14. *Van Staa T.P.* The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2006. Vol. 79. № 3. P. 129–137.
15. *Bonadonna S., Burattin A., Nuzzo M. et al.* Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 152. № 2. P. 199–205.
16. *Sato A.Y., Peacock M., Bellido T.* Glucocorticoid excess in bone and muscle // *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2018. Vol. 16. № 1. P. 33–47.
17. *Van Staa T.P., Leufkens H., Abenhaim L. et al.* Use of oral corticosteroids in the United Kingdom // *Quarterly J. Med.* 2000. Vol. 93. P. 105–111.
18. *Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L.* Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures // *Calcif. Tissue Int.* 2008. Vol. 82. № 4. P. 249–257.
19. *Steinbuch M., Youket T., Cohen S.* Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. № 4. P. 323–328.
20. *Tatsuno I., Sugiyama T., Suzuki S. et al.* Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 5. P. 1671–1677.
21. *Grossman J., Gordon R., Ranganath V. et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010. Vol. 62. № 11. P. 1515–1526.
22. *Weinstein R.* Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2012. Vol. 41. № 3. P. 595–611.
23. *Hoes J., Jacobs J., Boers M. et al.* EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 12. P. 1560–1567.
24. *Lekamwasam S., Adachi J., Agnusdei D. et al.* A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 9. P. 2257–2276.
25. *Buckley L., Guyatt G., Fink H.A. et al.* 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017. Vol. 69. № 8. P. 1095–1110.
26. *Compston J., Cooper A., Cooper C. et al.* UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis // *Arch. Osteoporos.* 2017. Vol. 12. № 1. P. 43.
27. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Форстео // [grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0ee96d4d-35cd-482d-94ad-49224cfaba10&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0ee96d4d-35cd-482d-94ad-49224cfaba10&t).
28. *Yao W., Cheng Z., Pham A. et al.* Glucocorticoid-induced bone loss in mice can be reversed by the actions of parathyroid hormone and risedronate on different pathways for bone formation and mineralization // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 58. № 11. P. 3485–3497.
29. *Dore R.K.* Long-term safety, efficacy, and patient acceptability of teriparatide in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Patient Prefer Adherence.* 2013. Vol. 20. № 7. P. 435–446.
30. *Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М.* Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше» // *Остеопороз и остеопатии.* 2014. № 3. С. 34–37.



31. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 20. P. 2028–2039.
32. Saag K.G., Zanchetta J.R., Devogelaer J.P. 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. Vol. 60. № 11. P. 3346–3355.
33. Saag K.G., Agnusdei D., Hans D. et al. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide // Arthritis Rheum. 2016. Vol. 68. № 9. P. 2122–2128.
34. Guer C.C., Marin F., Ringe J.D. et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial // J. Bone Miner. Res. 2013. Vol. 28. № 6. P. 1355–1368.
35. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. № 19. P. 1434–1441.
36. Haas A.V., LeBoff M.S. Osteoanabolic agents for osteoporosis // J. Endocr. Soc. 2018. Vol. 2. № 8. P. 922–932.
37. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63. № 6. P. 392–426.
38. Black D.M., Greenspan S.L., Ensrud K.E. et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 13. P. 1207–1215.
39. Finkelstein J.S., Hayes A., Hunzelman J.L. et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 13. P. 1216–1226.
40. Cosman F., Eriksen E.F., Recknor C. et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1–34)] in postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26. № 3. P. 503–511.
41. Lou S., Wang L., Wang Y. et al. Combination therapy of anabolic and nonbisphosphonates antiresorptive agents for the treatment of osteoporosis: a meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96. № 52. P. e9534.
42. Andreassen T.T., Ejersted C., Oxlund H. Intermittent parathyroid hormone (1–34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures // J. Bone Miner. Res. 1999. Vol. 14. № 6. P. 960–968.
43. Holzer G., Majeska R.J., Lundy M.W. et al. Parathyroid hormone enhances fracture healing. A preliminary report // Clin. Orthop. Relat. Res. 1999. Vol. 366. P. 258–263.
44. Andreassen T.T., Willick G.E., Morley P., Whitfield J.F. Treatment with parathyroid hormone hPTH(1–34), hPTH(1–31), and monocyclic hPTH(1–31) enhances fracture strength and callus amount after withdrawal fracture strength and callus mechanical quality continue to increase // Calcif. Tissue Int. 2004. Vol. 74. № 4. P. 351–356.
45. Komatsubara S., Mori S., Mashiba T. et al. Human parathyroid hormone (1–34) accelerates the fracture healing process of woven to lamellar bone replacement and new cortical shell formation in rat femora // Bone. 2005. Vol. 36. № 4. P. 678–687.
46. Almirol E.A., Chi L.Y., Khurana B. et al. Short-term effects of teriparatide versus placebo on bone biomarkers, structure, and fracture healing in women with lower-extremity stress fractures: a pilot study // J. Clin. Transl. Endocrinol. 2016. Vol. 5. P. 7–14.
47. Aspenberg P., Genant H.K., Johansson T. et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 2. P. 404–414.

## Glucocorticosteroid Osteoporosis: Contemporary Approaches to Therapy

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry Evgenyevich Karateev, dekar@inbox.ru

*Glucocorticosteroid osteoporosis is the most common and severe form of secondary osteoporosis. It is an iatrogenic disease that develops as a result of receiving corticosteroids at various pathologies. The peculiarity of this osteoporosis is the predominance of bone resorption over bone formation. The increase in bone resorption is early and temporary. It was found that even small doses of glucocorticosteroids are associated with an increased risk of fractures.*

*Due to the peculiarities of the pathogenesis of glucocorticosteroid osteoporosis in recent years, more and more attention is drawn to the antiosteoporotic drug with an anabolic mechanism of action named teriparatide. The drug is a recombinant human parathyroid hormone. Teriparatide has the complex effect on bone tissue. Its advantages over biphosphonates (alendronate, risedronate) in this population were demonstrated in a number of studies. Therefore, teriparatide can be considered as a first-line drug in severe glucocorticosteroid osteoporosis.*

**Key words:** glucocorticosteroid osteoporosis, bone resorption, bone remodeling, fracture, teriparatide