

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз — прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости и нарушением структуры (микроархитектоники) костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости кости и риску возникновения перелома¹.

Глюкокортикоидный остеопороз — вторичный остеопороз, связанный с приёмом ГК.

МКБ-10: M81.4 Лекарственный остеопороз; **M80.4** Лекарственный остеопороз с патологическим переломом.

Аббревиатуры: МПКТ — минеральная плотность костной ткани; DXA — двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (*dual-energy X-ray absorptiometry* — DXA).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Глюкокортикоиды широко используются в ревматологии, трансплантологии, онкологии, а также при лечении больных лёгочными, эндокринными и кожными заболеваниями.
- Около 1% взрослого населения Великобритании (а в возрасте старше 70 лет — 2,4%)² и 1–3% мужчин и женщин в возрасте около 50 лет в США³ принимают ГК.
- Глюкокортикоидный остеопороз — вторая (после постменопаузного) наиболее частая форма остеопороза и самая частая форма вторичного остеопороза, связанного с приёмом ЛС^{4,5}.

Профилактика. Необходима у всех женщин и мужчин, которым планируется длительная (более 3 мес) терапия ГК в дозе ≥ 5 мг/сут^{A6-9}.

Скрининг проводится с помощью стандартизованных методов лучевой (двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — DXA) или ультразвуковой диагностики^{10,11} у пациентов, имеющих факторы риска остеопороза (низкая МПКТ, предшествующие переломы, по-

жилой возраст, низкая масса тела и указание на переломы в семье) или получающие глюкокортикоидную терапию в дозе ≥ 5 мг/сут более 3 мес^{A6-9}.

ДИАГНОЗ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Быстрое снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), особенно в первые 6–12 мес терапии ГК^{A12-14}.
- После прекращения приёма ГК МПКТ может восстанавливаться^{13,15}.
- Приём ГК ($>5-7,5$ мг/сут) в течение года увеличивает риск переломов костей скелета примерно в 2 раза^{A4,5,16}.
- Переломы костей скелета чаще развиваются в позвоночнике и бедренной кости, чем в трубчатых костях¹⁷.
- Предикторами риска переломов являются^{B16}: ♦ снижение МПКТ (при снижении МПКТ на 1 стандартное отклонение относительный риск переломов увеличивается на 85%) ♦ суточная доза ГК (при увеличении дозы на каждые 10 мг относительный риск увеличивается на 62%).
- Увеличение риска переломов при глюкокортикоидном остеопорозе в меньшей степени зависит от снижения МПКТ, чем при постменопаузном остеопорозе^{B4,16,18-20}.
- У двух третей пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом развитие переломов позвоночника не сопровождается острыми болями в спине.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ⁶⁻⁸

- **Клиническое.** Следует обратить внимание на снижение роста, которое может быть связано с компрессионными переломами позвоночника, грудной кифоз, жалобы на боль в спине, появление чувства усталости в спине в положении сидя или стоя.

- **Инструментальное** ♦ Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DXA) ♦ Рентгенологическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях.
- **Лабораторное**
 - ♦ Общий анализ крови: при наличии выраженного ускорения СОЭ исключить миеломную болезнь.
 - ♦ Уровень кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, альбумина: исключить гиперпаратиреоз и остеомаляцию.
 - ♦ Йодсодержащие гормоны щитовидной железы: исключить гипертиреоз.
 - ♦ Общий тестостерон (у мужчин): исключить гипогонадизм.
 - ♦ Витамин D.
 - ♦ Уровень фоллитропина, лютропина и эстрадиола (у женщин в пременопаузе) при наличии аменореи: выявление сопутствующей патологии.

ДИАГНОСТИКА

- Для диагностики остеопороза применяют метод DXA, с помощью которого определяют МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости^{1,6,18}.
- ♦ Значение МПКТ (Т-индекс) на 2,5 стандартного отклонения ниже пиковой костной массы свидетельствует об остеопорозе и высоком риске переломов, а на 1 стандартное отклонение — об остеопении.
- ♦ Для диагностики остеопороза МПКТ целесообразно определять в участках, наиболее значимых с точки зрения риска переломов (проксимальном отделе бедренной кости).
- ♦ Для ранней диагностики глюкокортикоидного остеопороза и оценки эффективности терапии предпочтительно определение МПКТ позвоночника. В ранний период постменопаузы или на фоне антиостеопорозной терапии изменение МПКТ в позвоночнике более заметно, чем в бедренной кости или в предплечье.

- ♦ Для оценки риска переломов предпочтительней измерять МПКТ проксимального отдела бедра⁶.
- ♦ Наличие остеомаляций, дегенеративных поражений позвоночника и тазобедренного сустава (остеофиты, энтезопатии) может затруднять корректное определение МПКТ.

- Рентгенологическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях^{21,80}: для выявления предрасполагающих переломов позвоночника: клинически бессимптомные деформации позвоночника ассоциируются с риском развития новых переломов позвоночника.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз проводят с остеомаляцией, множественной миеломой, метастатическими поражениями костной ткани при онкологических заболеваниях, для которых характерны переломы, напоминающие остеопорозные.

Профилактика⁶⁻⁹ условно подразделяется на первичную и вторичную.

- Первичная — предотвращение развития остеопороза у пациентов, которым планируется терапия системными ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут более 3 мес.
- Вторичная — предотвращение потери костной массы и переломов у пациентов со сниженной МПКТ ($> 1 - 1,5$ стандартных отклонений от пиковой костной массы) и/или наличием переломов в анамнезе.

Обучение пациентов. Рекомендации по образу жизни и характеру питания, который предполагает достаточное потребление кальция и витамина D.

ПРОФИЛАКТИКА⁶⁻⁹

- Оптимизация глюкокортикоидной терапии (отмена или максимально возможное снижение дозы ГК).
- Изменение стиля жизни ♦ отказ от курения и приёма алкоголя ♦ регулярные физические упражнения ♦ приём пищи с высоким содержанием кальция и витамина D ♦ регулярное пребывание на солнце.

- Устранение факторов риска случайных потерь равновесия, падений: избегать приёма снотворных и седативных препаратов, коррекция зрения, лечение артериальной гипертензии и аритмии, удобные условия проживания (гладкий пол, наличие поручней), устойчивость при ходьбе.
- Массаж и мануальная терапия противопоказаны.
- Комбинация кальция и витамина D должна назначаться всем больным, получающим ГК. Доза витамина D для взрослых составляет 800 МЕ/сут, а элементного кальция 1000–1500 мг/сут^{A34}.
- Бисфосфонаты (алендроновая кислота).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Показания

- Пациенты в возрасте 65 лет и старше, имеющие переломы в анамнезе.
- Пациенты со сниженной МПКТ (по данным DEXA) – 1,5 стандартных отклонений от пиковой (усреднённая МПКТ у лиц молодого возраста) костной массы (Т-индекс).

Цель лечения: предупреждение снижения МПКТ и риска возникновения переломов костей скелета.

Показания к госпитализации: травматологическое или нейрохирургическое отделение – перелом шейки бедра, деформация позвонков (смещения позвонков, выраженный корешковый синдром и др.).

Симптоматическая терапия

- Для уменьшения болей, связанных с остеопоротическими переломами.
- Ненаркотические анальгетики (парацетамол), НПВП, опиоидные анальгетики (трамадол), кальцитонин.
- С осторожностью использовать НПВП, так как их сочетание с ГК и бисфосфонатами увеличивает вероятность гастроудуodenальных осложнений (в т.ч. язвенных кровотечений), особенно у пациентов пожилого возраста.

Бисфосфонаты. Ингибиторы резорбции кости (этидроновая, алендроновая, ри-

зедоновая кислоты) снижают риск переломов позвоночника^{A22}.

Алендроновая кислота – наиболее эффективный препарат для профилактики и лечения остеопороза^{A6–9}:

- ♦ увеличивает МПКТ позвоночника и бедренной кости^{A22–28};
- ♦ эффективна у женщин (в постменопаузе) и у мужчин;
- ♦ позволяет снизить риск возникновения переломов позвоночника^{B25};
- ♦ рекомендуемая суточная доза 15–10 мг; длительность приёма неограничена.

Кальцитонин лосося рекомендуется при противопоказаниях к назначению бисфосфонатов:

- ♦ увеличивает МПКТ позвоночника и бедренной кости^{A29};
- ♦ влияние на риск переломов не доказано;
- ♦ оказывает анальгетический эффект, что позволяет назначать его при остеопоротических переломах^{B31–33};
- ♦ рекомендуемая доза 200 ЕД интраназально; длительность лечения неограничена.

Кальций. В качестве монотерапии не оказывает положительного влияния на МПКТ^{A34}.

Кальций и витамин D:

- ♦ рекомендуется в качестве профилактики всем больным, принимающим ГК, а также на фоне лечения алендроновой кислотой и кальцитонином^{6–9};
- ♦ стабилизируют или замедляют скорость снижения МПКТ позвоночника^{B34,35};
- ♦ рекомендуемая суточная доза витамина D составляет 800 МЕ, а элементного кальция 1000–1500 мг; длительность лечения не ограничена.

Альфакальцидол:

- ♦ снижает потерю МПКТ позвоночника^{C36–38};
- ♦ влияние на риск переломов не доказано;

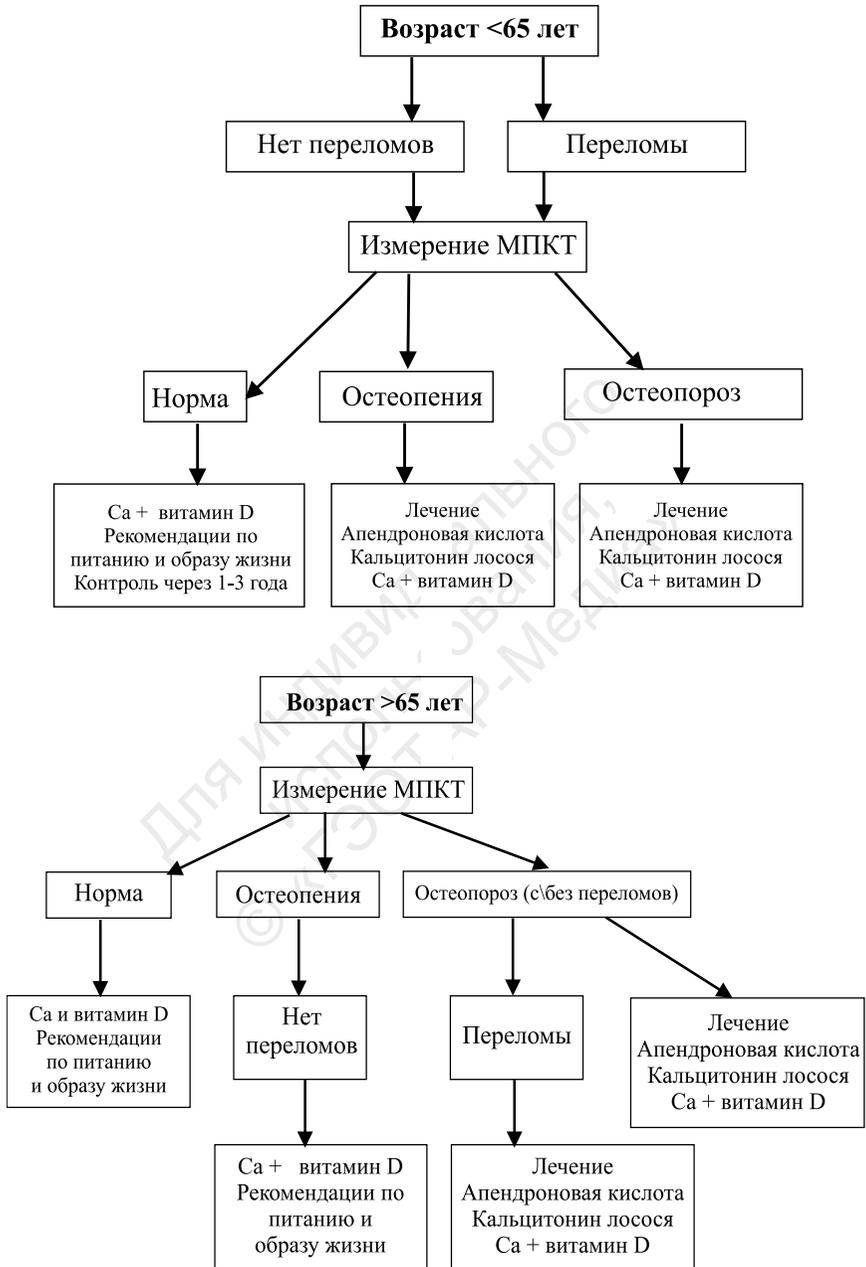


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов на фоне терапии глюкокортикоидами 3 месяца и более.

✧ во время лечения должен проводиться мониторинг уровня кальция в сыворотке крови и функции почек в связи с риском развития гиперкальциемии и ухудшения функции почек.

Фториды. Результаты противоречивы, рутинное назначение не рекомендуется.

Эстроген-гестагенная терапия. Результаты противоречивы, рутинное назначение при отсутствии других показаний (например, гипогонадизм у мужчин) не рекомендуется.

Алгоритм ведения пациентов представлен на рис. 1.

Оценка эффективности терапии⁶⁻⁹

- У пациентов, не получающих антиостеопоретическую терапию, определение МПКТ с помощью метода ДХА следует повторять через каждые 6 мес.
- У пациентов, получающих антиостеопоретическую терапию, определение МПКТ с помощью ДРА следует проводить не реже одного раза в год.
- При отсутствии снижения МПКТ более чем на 5% — продолжить терапию.
- При снижении МПКТ более чем на 5% — корректировать план лечения.

ПРОГНОЗ

В отсутствие лечения остеопоретические переломы позвоночника развиваются у 20% женщин в постменопаузе и пожилых мужчин в течение 1-го года глюкокортикоидной терапии^{39,40} и более 30% у принимающих ГК >5 лет^{41,42}.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. — Geneva: WHO, 1994.
2. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L., Begaud B et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom // Q. J. Med. — 2000. — Vol. 93. — P. 105–111.
3. Ettinger B., Pressman A., Shan H.A. Who bears responsibility for glucocorticoid-exposed patients in a large maintenance

organization // J. Managed Care Pharm. — 2001. — Vol. 7. — P. 228–232.

4. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis // Osteoporos Int. — 2002. — Vol. 13. — P. 777–787.

5. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures // J. Bone Miner Res. — 2000. — Vol. 15. — P. 993–1000.

6. Glucocorticoid-induced osteoporosis. 2002 Royal College of Physicians of London // www.replondon.ac.uk

7. American College of Rheumatology Taskforce on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Arthritis Rheum. — 1996. — Vol. 39. — P. 1791–801.

8. Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. American College of Rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis // Ibid. — 2001. — Vol. 44. — P. 1496–1503.

9. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for the prevention and treatment Bone and Tooth Society. National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. — Lond., 2003.

10. Kanis J.A., Gluer C.-C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds // Osteoporos Int. — 2001. — Vol. 12. — P. 989–995.

11. Javaid M.K., McCrudden P.R., Taylor P. et al. Comparison of calcaneal ultrasound and DXA to assess the risk of corticoid-induced osteoporosis: a cross-sectional study // Ibid. — P. 788–793.

12. LoCascio V., Bonucci E., Imbimbo B. et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy // Bone Miner. — 1990. — Vol. 8. — P. 39–51.

13. Laan R.F.J.M., van Riel P.L.C.M., van de Putte L.B.A. et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid-arthritis — a randomized, controlled study // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 963–968.

14. *van Everdingen A.A., Jacobs J.W., Siewertsz van Reesema D.R., Bijlsma J.W.* Low-dose prednisolon therapy for patients with early rheumatoid arthritis; clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects; a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 136. – P. 1–12.
15. *Tsugeno H., Fujita T., Goto B. et al.* Vertebral fracture and cortical bone changes in corticoid-induced osteoporosis // *Osteoporosis Int.* – 2002. – Vol. 13. – P. 650–656.
16. *Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al.* Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 3224–3229.
17. *Laan R.F.J.M., Buijs W.C.A.M., van Erning L.J.T.O. et al.* Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content // *Calcif. Tissue Int.* – 1993. – Vol. 52. – P. 5–9.
18. *Luengo M., Picado C., Delrio L. et al.* Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involuntional osteoporosis – a comparative study // *Thorax.* – 1991. – Vol. 46. – P. 803–806.
19. *Peel N.F.A., Moore D.J., Barrington N.A. et al.* Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treatment rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1995. – Vol. 54. – P. 801–806.
20. *Nevitt M.C., Ettinger B., Black D.M. et al.* The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 128. – P. 793–800.
21. *Black D.M., Arden N.K., Palermo L. et al.* Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – Vol. 14. – P. 821–828.
22. *Homik J., Cranney A., Shea B. et al.* Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrillie Review) // *The Cochrane Library.* – 2004. – Is. 1.
23. *Gonnelli S., Rottoli P., Cepollaro C. et al.* Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients // *Calcif. Tissue Int.* – 1997. – Vol. 61. – P. 382–385.
24. *Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al.* Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 292–299.
25. *Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D. 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. – Vol. 44. – P. 202–211.
26. *Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al.* Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group // *Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 39. – P. 292–299.
27. *Sambrook F.N., Kotowicz M., Nash P. et al.* Henderson-Briffa KN, Eisman JA, Nicholson GC Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – Vol. 18. – P. 919–924.
28. *Lau E.M., Woo J., Chan Y.H., Li M.* Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy // *Bone.* – 2001. – Vol. 29. – P. 506–510.
29. *Cranney A., Welch V., Adachi J.D. et al.* Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrillie Review) // *The Cochrane Library.* – 2004. – Is. 1.
30. *Lyritys G.P., Tsakalacos N., Magiasis B. et al.* Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double, placebo-controlled clinical study // *Calcif. Tissue Int.* – 1991. – Vol. 49. – P. 369–372.
31. *Gennari C., Chirchietti S.M., Piolini M. et al.* Analgesic activity of salmon and human calcitonin against cancer: a double blind, placebo-controlled clinical study // *Curr. Ther. Res.* – 1985. – Vol. 38. – P. 298–308.

32. *Pontiroli A.E., Pajetta E., Scaglia L. et al.* Analgetic effect of intranasal and intramuscular salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a double-blind, double-placebo study // *Aging Clin. Exp. Res.* – 1994. – Vol. 6. – P. 459–463.
33. *Pun K.K., Chan L.W.* Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in treatment of osteoporotic vertebral fractures // *Clin. Ther.* – 1989. – Vol. 11. – P. 205–209.
34. *Homik J., Suarez-Almazor M.E., Shea B. et al.* Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Review) // *The Cochrane Library.* – 2004. – Is. 1.
35. *Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S. et al.* Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125. – P. 961.
36. *Reginster J.-Y., Kuntz D., Verdickt W. et al.* Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis // *Osteoporos Int.* – 1999. – Vol. 9. – P. 75–81.
37. *Lakatos P., Nagy Z., Kiss L. et al.* Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol // *Z Rheumatol.* – 2000. – Vol. 59. – Suppl. 1. – P. 48–52.
38. *Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al.* Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Rheumatol. Int.* – 2004. – Vol. 24. – P. 63–70.
39. *Adachi J.D., Bensen W.G., Brown J. et al.* Intermittent etidronate therapy to prevent corticoid-induced osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 382–387.
40. *Cohen S., Levy R.M., Keller M. et al.* Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss- a twelve-month, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 2309–2318.
41. *Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J. et al.* Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56. – P. 279–284.
42. *Walsh L.J., Lewis S.A., Wong C.A. et al.* The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 691–695.