

Новые возможности лечения глюкокортикоидного остеопороза

Баранова И.А.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
Москва, Россия
117997, Москва, улица Островитянова, 1

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз (ГКОП) — наиболее частая причина вторичного ОП и основная причина лекарственного ОП. Переломы костей скелета регистрируют у 30–50% больных, длительно принимающих пероральные ГК, причем эти переломы развиваются при использовании любой суточной дозы ГК и при более высоких показателях минеральной плотности кости (МПК), чем при постменопаузальном ОП.

У больных, длительно или в высоких суточных дозах принимающих пероральные ГК, уменьшение МПК и ухудшение качества костной ткани, приводящие к развитию переломов, в большей степени связаны со снижением костного формирования. Это обосновывает применение противоостеопоротических препаратов, повышающих формирование кости в процессе ее ремоделирования. Терипаратид — рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон — усиливает функцию остеобластов, уменьшает апоптоз остеобластов и остеоцитов, увеличивает дифференцировку предшественников остеобластов и способен предотвращать негативное влияние экзогенных ГК на кость.

По данным клинических исследований, лечение терипаратидом увеличивает МПК и снижает риск переломов позвонков у лиц, длительно принимающих пероральные ГК. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению ГКОП, разработанными Российской Ассоциацией по остеопорозу совместно с Ассоциацией ревматологов России и Российским респираторным обществом, терипаратид является препаратом первого выбора для лечения ГКОП у мужчин и женщин с высоким риском переломов (низкоэнергетические переломы в анамнезе или высокий 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов по FRAX). Терипаратид может быть назначен при неэффективности предшествующей антиостеопоротической 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 использования.

Ключевые слова: глюкокортикоиды; остеопороз; лечение; терипаратид.

Контакты: Ирина Александровна Баранова; baranova@ro.ru

Для ссылки: Баранова И.А. Новые возможности лечения глюкокортикоидного остеопороза. Современная ревматология. 2014;(2):107–110.

New possibilities for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis

Baranova I.A.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
Ostrovityanov St. 1, Moscow, 117997

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) is the most common cause of secondary osteoporosis (OP) and a main cause of drug-induced OP. Fractures of the skeleton are registered in 30–50% of patients who have taken oral glucocorticoids (GCs) for a long time, during which the fractures develop with the use of any daily GC dose and with higher bone mineral density (BMD) than in postmenopausal OP.

In patients who have taken oral GCs long or in high daily doses, decrease of BMD and low bone tissue quality leading to fractures are largely associated with the reduction of bone formation. This gives proof to the administration of antiosteoporotic agents that enhance the formation of bone during its remodeling. Teriparatide, a recombinant human parathyroid hormone, enhances osteoblast function, decreases the apoptosis of osteoblasts and osteocytes, increases the differentiation of osteoblast precursors, and can prevent the negative effect of exogenous GCs on bone. According to clinical trials results, teriparatide treatment increases BMD and reduces the risk of vertebral fractures in patients who have taken oral GCs long. In accordance of the clinical recommendations for the diagnosis, prevention, and treatment of GIO, which have been developed by the Russian Osteoporosis Association jointly with the Association of Rheumatologists of Russia and the Russian Respiratory Society, teriparatide is the drug of first choice for the treatment of GIO in men and women at high risk for fractures (with the history of fragility fractures or having high FRAX 10-year absolute fracture risk). Teriparatide may be prescribed in case of previous antiosteoporotic treatment failure (new fractures occurring during treatment and/or continuing to decrease BMD), as well as when other drugs to treat OP are intolerable or when there are contraindications to their use.

Keywords: glucocorticosteroids; osteoporosis; treatment; teriparatide.

Contact: Irina A. Baranova; baranova@ro.ru

For reference: Baranova I.A. New possibilities for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):107–110. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-107-110>

Глюкокортикоиды (ГК) назначают при различных воспалительных заболеваниях во многих областях медицины. Приблизительно 0,2–0,5% общей популяции принимают

пероральные ГК [1]. По данным недавно проведенного многонационального популяционного проспективного исследования, пероральные ГК принимали 3,1% женщин

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

55 лет и старше [2]. В связи с широким использованием этих препаратов глюкокортикоид-индуцированный остеопороз (ГКОП) является наиболее частой причиной вторичного ОП и основной причиной лекарственного ОП. По некоторым данным, переломы костей скелета регистрируют у 30–50% больных, длительно принимающих пероральные ГК [3]. В случае ГКОП переломы развиваются при использовании любой суточной дозы пероральных ГК [4] и при более высоких показателях минеральной плотности кости (МПК), чем при постменопаузальном ОП [5]. Наиболее частыми локализациями переломов являются позвонки, ребра, проксимальный отдел бедренной кости.

Патогенетические механизмы ГКОП включают прямое воздействие экзогенных ГК на костные клетки: ингибирование пролиферации и функции остеобластов, увеличение апоптоза остеобластов и остеоцитов, уменьшение апоптоза и увеличение жизни остеокластов. Кроме того, экзогенные ГК оказывают опосредованное влияние на кость, связанное с нарушением транспорта кальция в почках и желудочно-кишечном тракте, снижением выработки половых гормонов и негативным действием на нейромышечную систему, что приводит к увеличению риска падений [6, 7].

Бисфосфонаты уменьшают костную резорбцию, подавляя функцию остеокластов и увеличивая апоптоз этих клеток. По данным проведенных исследований, алендронат, ризедронат и золедроновая кислота увеличивают МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра. Для алендроната и ризедроната в плацебоконтролируемых исследованиях получены доказательства снижения риска переломов позвонков [8–15]. В Российской Федерации алендронат и золедроновая кислота в сочетании с кальцием и витамином D рекомендованы для профилактики и лечения ГКОП у женщин и мужчин. Тем не менее у больных, длительно или в высоких суточных дозах принимающих пероральные ГК, снижение МПК и нарушение качества костной ткани, приводящие к развитию переломов, в большей степени связаны со снижением костного формирования [16, 17]. Это обосновывает применение противоостеопоротических препаратов, повышающих формирование кости в процессе ее ремоделирования. Терапевтиды — рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон, усиливает функцию остеобластов, уменьшает апоптоз остеобластов и остеоцитов, увеличивает дифференцировку предшественников остеобластов и способен предотвращать негативное влияние экзогенных ГК на кость [18]. Эти эффекты определили логичность использования терапевтиды для лечения ГКОП, особенно у больных со значительным дефицитом костной массы и высоким риском переломов.

Первые клинические исследования показали существенное увеличение МПК поясничного отдела позвоночника у женщин в постменопаузе, принимавших для лечения ГКОП терапевтиды и эстрогены, по сравнению с МПК пациентов, принимавших только эстрогены [19]. По данным количественной компьютерной томографии терапевтиды по сравнению с бисфосфонатами больше увеличивает объемную минеральную плотность трабекулярной костной ткани позвонков и прочность позвонков у женщин в постменопаузе и мужчин, длительно принимающих пероральные ГК [20, 21].

Основные доказательства эффективности и безопасности терапевтиды (20 мкг подкожно 1 раз в день) в сравнении с алендронатом (10 мг 1 раз в день) у больных ГКОП

были получены в двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, длительностью 36 мес. Дополнительно пациенты на протяжении всего исследования ежедневно принимали карбонат кальция (1000 мг элементарного кальция) и витамин D (800 МЕ). Первоначально были опубликованы результаты наблюдения за пациентами в течение 18 мес [22]. Исследование проводилось у 428 мужчин и женщин в возрасте от 22 до 89 лет с ОП, принимавших пероральные ГК в дозе ≥ 5 мг/сут в течение ≥ 3 мес. В него были включены пациенты с показателями МПК поясничного отдела позвоночника или проксимального отдела бедра по Т-критерию $\leq -2,0$ СО или Т-критерию $\leq -1,0$ СО при наличии ≥ 1 остеопоротического перелома, развившегося во время терапии пероральными ГК. В отличие от ранее выполненных исследований [8–14] лечение проводилось пациентам с более низкими исходными показателями МПК и высокой частотой переломов и предполагало необходимость более эффективной терапии.

Через 18 мес лечения увеличение МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходными показателями составило 7,2% в группе терапевтиды и 3,4% в группе алендроната, а МПК проксимального отдела бедра — 3,8 и 2,4% соответственно. Значимые различия между группами определены по МПК поясничного отдела позвоночника через 6 мес лечения ($p < 0,001$), по МПК проксимального отдела бедра через 12 мес лечения ($p = 0,005$). Частота новых переломов позвонков, выявляемых при рентгеноморфометрическом исследовании, была меньше при лечении терапевтидом, чем алендронатом (0,6% против 6,1%, $p = 0,004$). Отсутствовали различия между группами в частоте невертебральных переломов (5,6% против 3,7%, $p = 0,36$). Общая частота нежелательных явлений была одинакова, однако при лечении терапевтидом чаще регистрировалась гиперкальциемия в одном и более лабораторных исследованиях [22].

При последующем дополнительном анализе данных этого исследования проведена оценка эффективности терапии в подгруппах больных, принимавших разные суточные дозы пероральных ГК (< 5 ; ≥ 5 и < 15 ; ≥ 15 мг/сут) [23]. Через 18 мес терапии МПК поясничного отдела позвоночника увеличилась в зависимости от суточной дозы пероральных ГК на 8,1; 6,6 и 4,6% в группе терапевтиды и на 3,6; 2,8 и 2,3% в группе алендроната. Доза ГК не оказывала значимого влияния на изменения МПК проксимального отдела в обеих группах лечения.

Другой дополнительный анализ результатов основного исследования проведен у мужчин, женщин детородного возраста и женщин после наступления менопаузы [24]. Во всех подгруппах терапевтиды больше увеличивал МПК поясничного отдела позвоночника через 18 мес по сравнению с алендронатом. Так, у женщин в постменопаузе при использовании терапевтиды этот показатель составил 7,8% против 3,7% при лечении алендронатом ($p < 0,001$), у мужчин — соответственно 7,3 и 3,7% ($p = 0,03$), у женщин детородного возраста — 7,0 и 0,7% ($p < 0,001$). Различия в изменениях МПК проксимального отдела бедра между терапевтидом и алендронатом выявлены только у женщин детородного возраста. Эффективность терапевтиды не зависела от возраста, менопаузального статуса, костного обмена и исходных показателей МПК у пациентов с ГКОП. У женщин в постменопаузе переломы позвонков выявлены при рентгеноморфометрии в 1 случае в группе терапевтиды и в 6 случаях в группе алендроната ($p = 0,05$). У мужчин

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

4 случая переломов позвонков зарегистрировано только при лечении алендронатом ($p=0,05$). У женщин детородного возраста переломов позвонков не выявлено ни в одной группе лечения. Различия в частоте невертебральных переломов между группами лечения были статистически недостоверны.

В дальнейшем были опубликованы результаты всего 36-месячного исследования [25]. Увеличение МПК при лечении терипаратидом в сравнении с алендронатом составило: в поясничном отделе позвоночника 11,0% против 5,3%, в проксимальном отделе бедра 5,2% против 2,7%, в шейке бедра 6,3% против 3,4% ($p<0,001$). В группе терипаратида переломы позвонков развились у меньшего числа больных: у 3 (1,7%) из 173, чем в группе алендроната: у 13 (7,7%) из 169 ($p=0,007$). По-прежнему не определено значимых различий в двух группах по частоте невертебральных переломов. Как и в 18-месячном исследовании, повышение уровня кальция в крови чаще наблюдалось в группе терипаратида.

Хотя в исследовании K.G. Saag и соавт. [25] оценена эффективность терапии терипаратидом в течение 36 мес, максимальная рекомендованная продолжительность лечения этим препаратом составляет 24 мес. Многие пациенты продолжают принимать пероральные ГК и нуждаются в продолжении противоостеопоротической терапии, поэтому в обычной клинической практике после завершения лечения терипаратидом назначают бисфосфонаты. Терипаратид может

быть препаратом предпочтения у женщин детородного возраста, принимающих пероральные ГК, с тяжелым ОП при условии закрытия эпифизарных зон роста. В отличие от бисфосфонатов, характеризующихся длительным периодом полувыведения из кости и способностью проникать через плаценту, терипаратид не удерживается костью после прекращения лечения и может быть назначен женщинам детородного возраста, в дальнейшем планирующим беременность.

По данным клинических исследований, лечение терипаратидом увеличивает МПК и снижает риск переломов позвонков у лиц, длительно принимающих пероральные ГК. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению ГКОП, разработанными Российской Ассоциацией по остеопорозу совместно с Ассоциацией ревматологов России и Российским респираторным обществом [26], терипаратид является препаратом первого выбора для лечения ГКОП у мужчин и женщин с высоким риском переломов (низкоэнергетические переломы в анамнезе или высокий 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов по FRAX). Терипаратид может быть назначен пациентам при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК), а также больным с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их использования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(11):135–57, vii. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529\(02\)00064-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529(02)00064-6).
- 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: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.05.007>.
- Adler RA, Curtis JR, Weinstein RS, Saag K. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Feldman D, Marcus R, Nelson D, Rosen CJ. *Osteoporosis, 3rd ed.* San Diego: Elsevier-Academic Press; 2008. P. 1135–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-012370544-0.50046-X>.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):933–1000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.993>.
- Luengo M, Picado C, Delrio L, et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involuntional osneoporosis – a comparative study. *Thorax.* 1991;46(11):803–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.46.11.803>.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0394-0>. Epub 2007 Jun 14.
- Hofbauer LC, Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glucocorticoids on bone cells. *Mol Endocrinol.* 2009;23(10):1525–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2009-0069>.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(5):292–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199807303390502>.
- Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2309–18. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199911\)42:11%3C2309::AID-ANR8%3E3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199911)42:11%3C2309::AID-ANR8%3E3.0.CO;2-K).
- 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>.
- Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001;69(4):242–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-001-1060-8>.
- 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>.
- 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(11):202–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200101\)44:11%3C202::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200101)44:11%3C202::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-W).
- 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>.
- 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: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60250-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6).
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and perspective. *Osteoporos Int.* 2004;18(10):1319–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0394-0>. Epub 2007 Jun 14.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102(2):274–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI2799>.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

18. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(9):905–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra067395>.
19. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest.* 1998;102(8):1627–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI3914>.
20. Keaveny TM, Donley DW, Hoffmann PF, et al. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):149–57.
21. Langsdahl 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: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0917-y>.
22. 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>.
23. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol.* 2010;37(1):141–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090411>.
24. Langsdahl 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: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0917-y>.
25. 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: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24879>.
26. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Клинические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. 2014. В печати. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. *Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza 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]. 2014. In the press.