

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз

Беловол А.Н., академик НАМН Украины, д.мед.н., профессор, Князькова И.И., д.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Глюкокортикоиды (ГК) на протяжении 60 лет применяются в клинической практике и входит в арсенал обязательных средств современной терапии различных заболеваний. Благодаря выраженному противовоспалительному и иммуносупрессивному эффектам они широко используются в различных областях медицины (ревматологии, гематологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, дерматологии, трансплантологии) [1]. Так, в Великобритании терапию ГК получает около 1% взрослого населения с увеличением до 2,4% среди лиц в возрасте 70-79 лет [2]. В настоящее время накоплен огромный опыт, касающийся показаний, противопоказаний, лечебного и побочных эффектов ГК. В то же время длительный прием ГК приводит к развитию большого числа осложнений, среди которых особое место занимает глюкокортикоид-индуцированный остеопороз (ГКИ-ОП). Впервые связь между снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и избытком ГК была отмечена в 1932 г. Кушингом, который при аутопсийном исследовании обнаружил остеопению в позвоночнике у 6 из 8 больных, погибших от «неясного полигландулярного синдрома». В последующих исследованиях доказано, что лечение ГК может приводить к потере костной массы и переломам костей скелета [3]. Продемонстрировано, что ГКИ-ОП развивается у 30-50% пациентов, длительное время принимавших ГК [1]. Стероидный остеопороз (ОП) возникает у лиц любого пола и возраста и обуславливает более половины случаев ОП в молодом возрасте с увеличением относительного риска развития остеопоротических переломов у пациентов пожилого и старческого возраста [4]. По распространенности ГКИ-ОП занимает второе место среди всех форм ОП, уступая только постменопаузальному и сенильному [5].

Наиболее характерными для ГКИ-ОП являются переломы позвонков [6]. Остеопоротические переломы, особенно переломы бедра и позвонков, приводят к болевому синдрому, беспомощности, частым госпитализациям, снижению качества жизни и обуславливают высокий уровень летальности. Аатравматичные переломы среди больных, принимающих ГК, встречаются в 23 раза чаще, чем в популяции [7]. При сопоставимых значениях МПКТ распространенность новых переломов позвонков в течение года при ГКИ-ОП была в 3-15 раз выше, чем при постменопаузальном [8]. Перелом одного позвонка, по разным данным, увеличивает риск последующего перелома позвонков в 4-12 раз [9,10], а также риск переломов костей периферического скелета и шейки бедра [11, 12]. При этом число случаев смерти от перелома шейки бедра у женщин равно числу погибших от рака молочной железы и в 4 раза больше, чем от рака эндометрия [13]. Социально-экономическая значимость остеопоротических переломов обусловлена также высокой стоимостью лечения и реабилитации больных после перелома. Так, стоимость года лечения после перелома бедра с включением госпитального периода, последующей реабилитации и не прямых затрат в Бельгии составляет 15 тыс. евро, в Великобритании – 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде – 26,5 тыс. канадских долларов [4].

По данным мета-анализа, при длительном приеме ГК 5 мг/сут и более в преднизолоновом эквиваленте относительный риск переломов любой локализации составляет 1,91, переломов бедра - 2,01, переломов позвонков - 2,86 по сравнению с лицами того же возраста и пола, не принимающими пероральные ГК [2]. Риск переломов возрастает с увеличением суточной дозы ГК. Наиболее высок риск при длительном лечении пероральными формами ГК в дозе 7,5 мг/сут и более в преднизолоновом эквиваленте. Однако даже доза 2,5-7,5 мг/сут достоверно увеличивает риск переломов позвонков и бедра, что указывает на отсутствие «безопасной дозы» пероральных ГК [14].

Таблица 1. Основные положения, посвященные опыту применения ГК в клинической практике [15]

1. Назначение системных ГК продолжительностью более 3 мес приводит к снижению МПКТ и значительному повышению риска переломов позвоночника и шейки бедра.
--

2. При ГКИ-ОП переломы возникают при более высоких, чем при постменопаузальном или сенильном остеопорозе, значениях МПКТ.

3. «Скорость» потери МПКТ резко увеличивается в первые месяцы приема препарата. Не существует «безопасной» дозы.

4. Применение высоких доз ГК и большая продолжительность терапии низкими дозами могут привести к значительному дефициту МПКТ.

5. Для оценки риска переломов пациентам, принимающим ГК более 3 мес, рекомендуется измерение МПКТ с использованием рентгеновской денситометрии.

6. Прием системных ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут продолжительностью свыше 3 мес требует назначения профилактических и лечебных мероприятий.

7. Прием системных ГК в дозе $< 7,5$ мг/сут свыше 3 мес требует наблюдения и обследования для решения вопроса о необходимости проведения профилактических и лечебных мероприятий (оценка ФР, рентген позвоночника, денситометрия)

Патогенетические пути развития ГКИ-ОП связаны с основными механизмами, лежащими в основе их биологического действия, и опосредуются ГК-рецепторами, которые экспрессируются на остеобластах и остеокластах (рис.1) [16]. Гистоморфометрические исследования позволили доказать, что ГК приводят к уменьшению количества остеобластов, а также ускоряют апоптоз остеоцитов [17,18]. Индуцированный ГК апоптоз остеоцитов, по-видимому, объясняет снижение прочности костей еще до снижения костной массы [4]. Избыток ГК также уменьшает продукцию остеокластов, но при этом продолжительность жизни остеокластов увеличивается, и наоборот, продолжительность жизни остеобластов уменьшается. Как следствие этого при длительном воздействии избытка ГК происходит нарушение ремоделирования костной ткани со значительным замедлением ее формирования и опережающей резорбцией [3,4].

При этом значительную роль играет нарушение абсорбции кальция в кишечнике, что определяется в первые недели лечения ГК и имеет дозозависимый эффект. Одновременно с этим снижается почечная канальцевая реабсорбция и усиливается потеря кальция с мочой [18]. Это приводит к отрицательному балансу кальция в организме и транзиторной гипокальциемии, что в свою очередь стимулирует секрецию паратиреоидного гормона и усиливает резорбцию костной ткани и ассоциируется с увеличением риска переломов бедра [19]. Витамин D повышает всасывание в кишечнике кальция и может играть определенную роль в поддержании мышечной силы. При этом развитие ОП и увеличение риска переломов отражает дефицит витамина D или резистентность к витамину D, по крайней мере, у пациентов пожилого возраста.

Ускорение резорбции обусловлено также и развитием вторичного гиперпаратиреоза у многих больных [20]. Кроме того, прямое воздействие на остеобласты приводит к снижению их функциональной активности и дифференцировки. Еще одним потенциальным механизмом действия ГК является их влияние на синтез половых гормонов, что связано как с подавлением выделения гонадотропинов, так и прямым негативным влиянием на половые железы у мужчин и женщин [18]. В свою очередь дефицит этих гормонов, обладающих анаболической активностью, создает предпосылки для развития ОП [21].

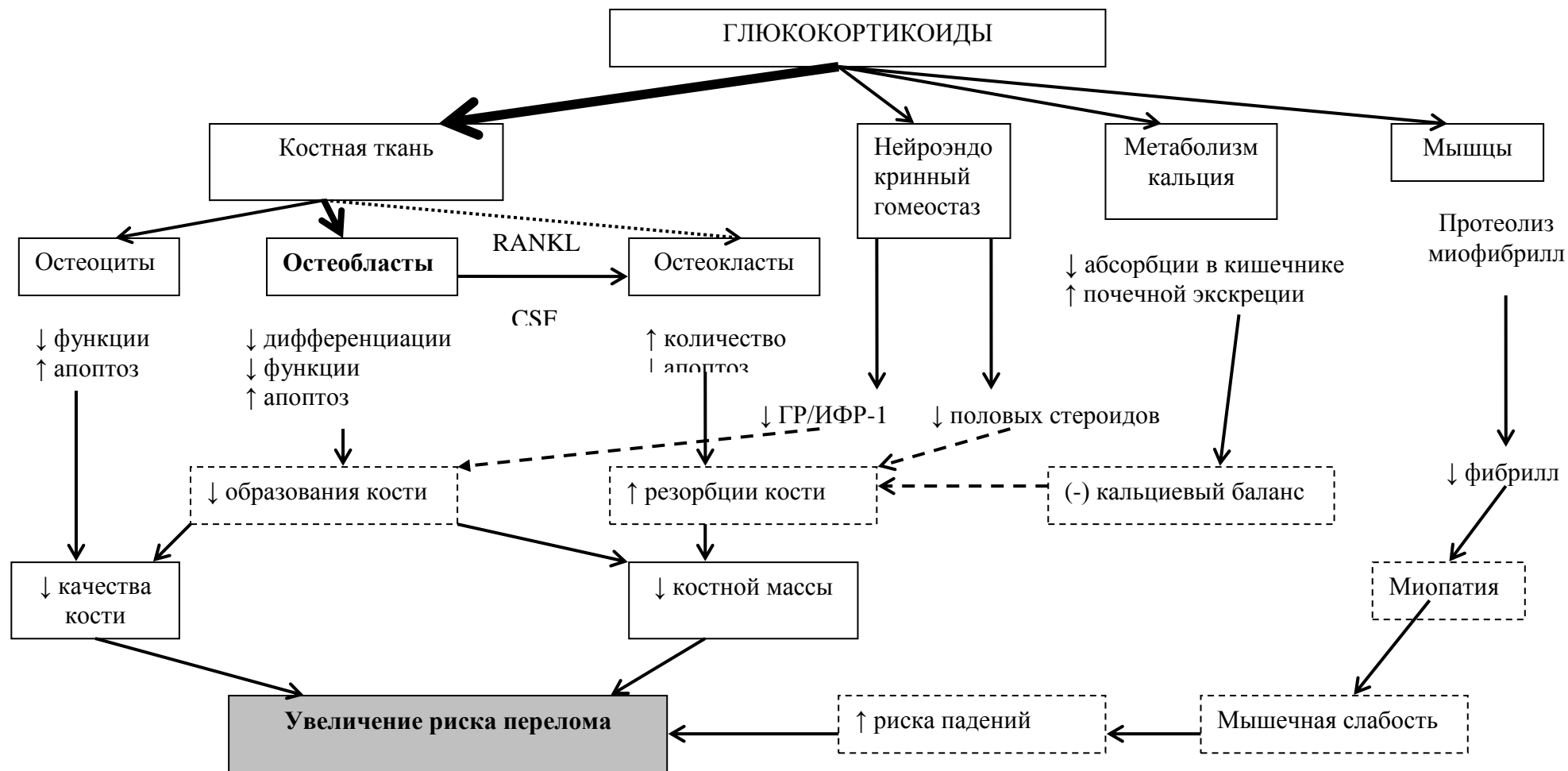


Рис. 1. Влияние кортикостероидов на развитие кортикостероид-индуцированного остеопороза и переломы. Адаптировано из Canalis E. и соавт. [16]. Сокращения: ГР - гормон роста; ИФР-I - инсулиноподобный фактор роста

Оценка риска. Перед назначением ГК необходимо провести оценку факторов риска ОП, в соответствии с которой определяется тактика ведения пациента (рис.2). Установлено, что на возникновение и течение ГКИ-ОП оказывают влияние традиционные (общепринятые) факторы риска ОП,: женский пол, состояние менопаузы, возраст, низкий индекс массы тела, низкая МПКТ, семейный анамнез ОП, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина D, недостаточное потребление кальция, гипогонадизм, ранняя менопауза, длительная иммобилизация и др. При этом женщины в постменопаузе составляют группу наиболее высокого риска развития ГКИ-ОП.

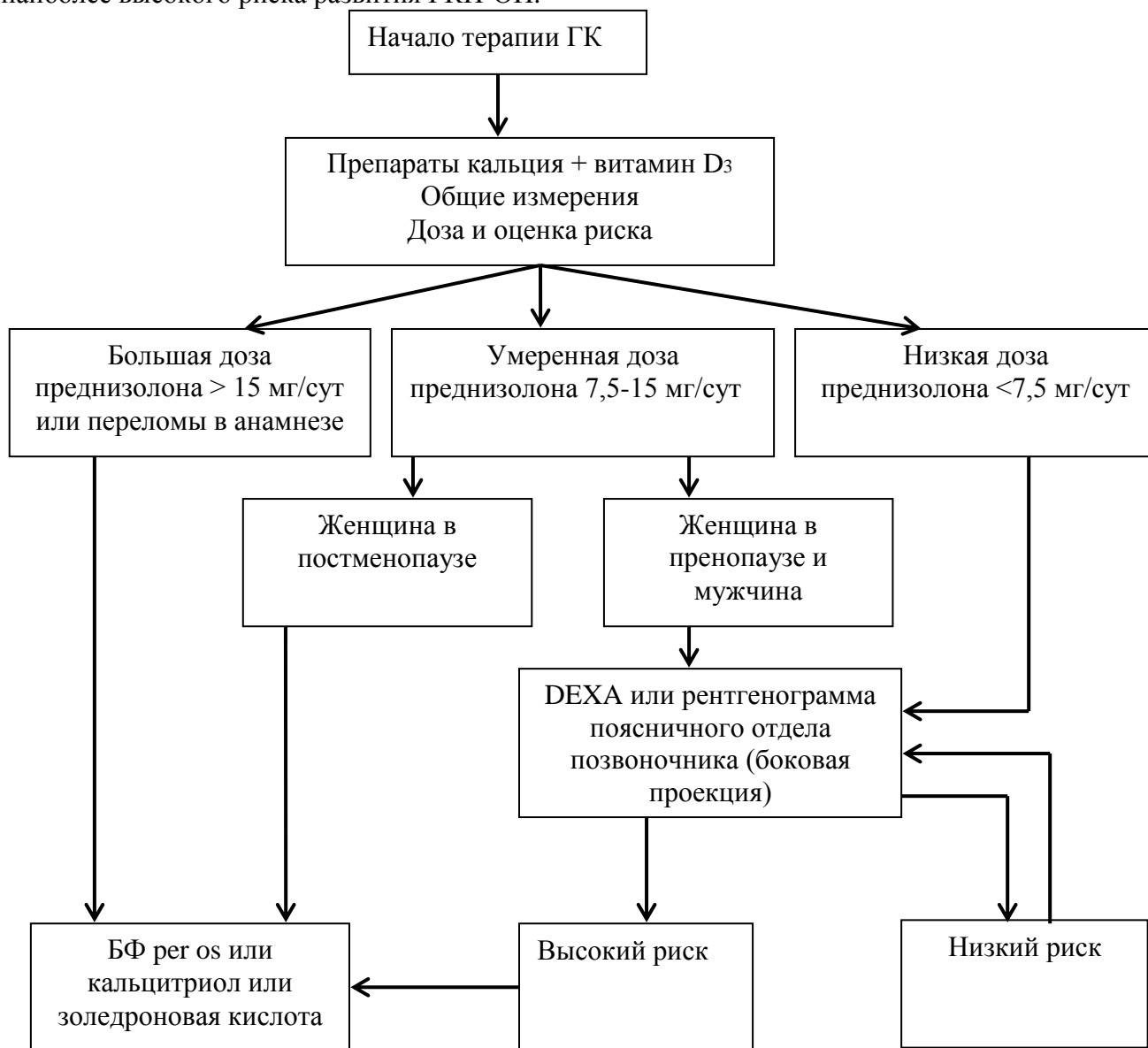


Рис.2. Алгоритм профилактики переломов у пациентов, начинающих прием ГК [22].
Сокращения: БФ – бисфосфонаты; DEXA - двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Наиболее точным методом оценки состояния МПКТ является двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (абсорбциометрия) (DEXA). Наиболее ранние изменения отмечаются в поясничном отделе позвоночника. Поэтому всем пациентам, получающим ГК >3 мес рекомендуется проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. В последующем следует контролировать потерю

МПКТ, для чего проводится повторное исследование через 1-2 года. При снижении МПКТ на 1,5 СО и более по Т-критерию показано назначение антиостеопоротических препаратов.

Лечение. Среди немедикаментозных методов следует отметить образовательные программы, включающие следующие мероприятия [3,4,23]: отказ от вредных привычек, здоровый образ жизни, обеспечение полноценного питания с достаточным потреблением кальция и витамина D, умеренная физическая нагрузка, ежедневная ходьба, активный образ жизни. для предупреждения переломов также весьма важна профилактика падений. При высоком риске перелома проксимального отдела бедренной кости рекомендуется ношение протекторов бедра.

Кальций и витамин D. Исследования по оценке эффективности препаратов кальция и витамина D у пациентов, которым планируется назначение ГК или длительно получающих эти препараты, делятся на три категории: исследования по профилактике ГКИ-ОП, лечению, а также исследования по профилактике и лечению. В исследования по профилактике ГКИ-ОП включались пациенты через 3-4 мес после начала лечения ГК и которым, в основном, определяли МПКТ. В лечебную ветвь входили пациенты, которые принимали ГК > 3-4 мес, в которых также оценивалась МПКТ. В целом в профилактической ветви использовались более высокие дозы ГК и, таким образом, пациенты подвергались большему риску развития ГКИ-ОП в сравнении с лечебной ветвью работ, в которых применялись более низкие дозы; при одинаковых значениях Т-критерия в исходных условиях в обеих группах исследований. В то же время эффективность препаратов кальция и витамина D на МПКТ в качестве превентивной меры ГКИ-ОП оказалось меньшей в сравнении со специфическим антиостеопоротическим лечением, независимо от исследуемой популяции пациентов (женщины в пре- или постменопаузе, или мужчины) [24-27].

Данные мета-анализа [28] 9 исследований свидетельствуют о том, что в лечении ГКИ-ОП комбинация кальция с витамином D более эффективна, чем назначение одного только кальция или при отсутствии терапии вообще (величина эффекта 0,60, 95% ДИ от 0,34 до 0,85, $p < 0,0001$). Поэтому профилактический прием препаратов кальция в комбинации с витамином D может быть рекомендован для превентивной стратегии ГКИ-ОП у пациентов, длительно получающих ГК [29]. В другом мета-анализе [30] установлено, что на фоне приема препаратов кальция с витамином D наблюдалось большее увеличение МПКТ и более эффективное снижение риска вертебральных переломов в сравнении с отсутствием лечения или терапией только препаратами кальция. Однако лечение активным витамином D, по данным прироста МПКТ, не превышало эффекты бисфосфонатов (БФ) [30]. В целом, частота переломов позвонков у пациентов, получающих ГК в сочетании с препаратами кальция и витамином D от 48 нед до 2 лет, в зависимости от количественного морфометрического анализа, колебалась от 3,7 [25] до 18,0% [26, 31, 32], однако, была значительно ниже у пациентов, получавших антиостеопоротическое лечение.

С позиций доказательной медицины достаточное потребление кальция и витамина D является важной составляющей лечения и профилактики ОП. Комплексные препараты кальция и витамина D следует назначать всем пациентам, начавшим прием системных ГК (табл.2). Доза витамина D для взрослых составляет 800 МЕ/сут, а элементарного кальция 1000-1500 мг/сут, включая питание. У больных, длительно принимающих ГК, препараты витамина D и кальция должны быть обязательным компонентом любой схемы профилактики и лечения ОП, однако не могут быть использованы в качестве монотерапии с целью профилактики и лечения ОП (табл.3). При отсутствии гиперкальциемии препараты кальция и витамина D могут назначаться на неопределенно длительное время.

Таблица 2. Рекомендации по профилактике ГКИ-ОП [23 с изменениями]

	Американский колледж ревматологов
Доза ГК	≥ 5 мг/сут
Показание к назначению препаратов кальция и витамина D	Да
Показание к проведению денситометрии перед назначением БФ	Да, если: - прием ГК ≥ 6 мес
Оценка Т-критерия перед началом терапии БФ	Не указано
Показания к назначению БФ	Преднизолон ≥ 5 мг в течение ≥ 6

	мес
Таблица 3. Рекомендации по лечению ГКИ-ОП [23 с изменениями]	
	Американский колледж ревматологов
Доза ГК	≥ 5 мг/сут
Показание к назначению препаратов кальция и витамина D	Да
Показание к проведению денситометрии перед назначением БФ	Да
Показания к назначению БФ	Показатель МПКТ (Т-критерий) <-1

Сокращения: БФ – бисфосфонаты; ГК – глюкокортикоиды; МПКТ – минеральная плотность костной ткани.

Следует подчеркнуть, что прием препаратов кальция в виде монотерапии не оказывает положительного влияния на МПКТ. В большинстве исследований такая терапия выступает в качестве контроля и не приводит к положительным результатам (в соответствии с данными МПКТ).

Продемонстрировано, что использование витамина D₃ (холекальциферола) более эффективно, чем витамина D₂ (эргокальциферола). Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) совместно с кальцием могут использоваться и для лечения ГКИ-ОП.

Наряду с кальцием и витамином D, важное значение для нормального развития и формирования скелета, поддержания его структуры, то есть для профилактики ОП, имеют и другие минеральные вещества [33,34]. Так, адекватная обеспеченность организма магнием, 60-65% которого находится в скелете, имеет значение для нормального обмена кальция и витамина D. Медь выступает в качестве кофактора для лизилоксидазы - фермента, ответственного за образование поперечных связей в волокнах костного коллагена [35]. Цинк - необходим для поддержания активности остеобластов, синтеза коллагена и активности щелочной фосфатазы, регулирует уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Дефицит его приводит к нарушению синтеза ДНК и метаболизма белка, способствующего нарушению синтеза органического матрикса кости. Марганец активирует многие ферменты, в том числе костную и щелочную фосфатазы, что служит указанием на его участие в оссификации. Бор уменьшает экскрецию кальция с мочой, повышает уровень витамина D в крови, улучшает ассимиляцию кальция костной тканью.

Среди различных солей кальция рекомендуются препараты, содержащие карбонат, цитрат и трифосфат кальция, так как в их состав входит наибольшее количество элементарного кальция. Одним из препаратов указанной группы является кальцемин адванс, в состав которого кроме кальция (в виде карбоната и цитрата) и витамина D₃ (холекальциферола), входят магний, цинк, медь, марганец и бор.

В открытом контролируемом исследовании [36], включавшем женщин в постменопаузе, проведено изучение эффективности и переносимости комплексного препарата кальцемин адванс при остеопении. Анализ МПКТ через 12 мес наблюдения показал, что в группе активного лечения, отмечалось стабильное (0,16± 4,19%) состояние МПКТ, в то время как в контрольной группе МПКТ уменьшилась во всех оцениваемых зонах, особенно выражено – в поясничном отделе позвоночника (-1,63±4,47%, p=0,013). Авторы отметили достоверное влияние кальцемина адванс на маркеры костного ремоделирования. Этому соответствовало значимое снижение болевого синдрома в позвоночнике уже через 3 мес лечения, которое сохранялось до конца исследования в группе лечения, наряду с безопасностью и хорошей переносимостью препарата. Подобные результаты получены и в других исследованиях [3,4].

Для профилактики и терапии ГКИ-ОП применяют препараты с антирезорбтивным (антикатаболическим) эффектом или с анаболическим (повышающим костеобразование) действием

Антирезорбтивные средства. Антирезорбтивные препараты ингибируют активность остеокластов, уменьшают костную резорбцию и предупреждают неблагоприятные эффекты ГК на жизнеспособность остеобластов и остеоцитов, благодаря чему снижается риск переломов. Существенно замедлять быструю потерю костной массы в начале терапии ГК могут активные метаболиты витамина D₃, такие, как кальцитриол (0,25-0,5 мкг/сут). Результаты плацебо-контролируемых исследований и данные мета-анализа свидетельствуют о том, что лечение БФ приводит к дозозависимому увеличению МПКТ и снижению риска позвоночных и непозвоночных переломов на 30–50% у больных с первичным и ГКИ-ОП [25,26, 37].

В мета-анализе [29], включавшем 13 клинических исследований с участием 842 пациентов, изучена эффективность БФ для предупреждения и лечения потери костной массы, вызванной приемом ГК. Результаты были представлены в виде средневзвешенной разницы процентного изменения в МПКТ группой, принимавшей БФ, и группой, принимавшей плацебо. Установлено, что в поясничном отделе позвоночника средняя разница МПКТ составила 4.3% (95% ДИ от 2,7 до 5,9). В шейке бедренной кости средневзвешенная разница составила 2,1% (95% ДИ от 0,01 до 3,8). Отмечена тенденция к 24%-ному уменьшению количества переломов позвоночника. В настоящее время БФ рассматриваются как препараты первой линии при лечении ГКИ-ОП [3, 38]. Наибольший объем информации касается эффективного применения алендроната, ризедроната и золедроната [31,32,39], которые и рекомендованы для профилактики и лечения ГКИ-ОП в большинстве развитых стран [3,6, 38]. Предполагается, что механизм защитного действия БФ у больных с ГКИ-ОП заключается не только в ускорении апоптоза остеокластов, но в замедлении апоптоза остеоцитов, что показано на примере алендроната [39]. Продемонстрировано, что прекращение приема БФ до завершения терапии ГК ведет к существенной потере МПКТ [40], что позволило рекомендовать лечение БФ на протяжении всего курса терапии ГК [38, 41]. Не следует забывать, что эффективность БФ может зависеть от сбалансированности поступления в организм кальция и витамина D.

В случае непереносимости пероральной терапии БФ, переходят на внутривенные формы препаратов (памидронат и золедроновая кислота). Эффективность золедроновой кислоты изучена в исследовании HORIZON-GIO [32] в сравнении с пероральным БФ ризедронатом. В исследование вошли больные обоего пола, как длительно (>3 мес) принимающие ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут (группа лечения), так и только начавшие их прием (группа профилактики). Пациенты имели различные заболевания, требующие длительной терапии ГК, но наиболее часто регистрировали ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, системную красную волчанку и бронхиальную астму. При этом средние показатели МПКТ у больных, включенных в исследование, в группе лечения соответствовали остеопении [Т-критерий поясничного отдела позвоночника -1,34 (1,34) SD], а группе профилактики - нормальным значениям [-0,95 (1,45) SD]. Через 1 год в основной группе отмечена более высокая динамика МПКТ при отсутствии существенных различий по количеству переломов.

Анаболические препараты. Особое место в лечении тяжелого ОП занимает паратиреоидный гормон, оказывающий в малых дозах при прерывистом режиме введения анаболический эффект. Экспериментально установлено, что интермиттирующее введение рекомбинантного паратиреоидного гормона человека блокирует ГК-индуцированную супрессию образования костной ткани и увеличивает костную массу [42]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [43], включавшем 1637 женщин с постменопаузальным ОП, дополнительное назначение рекомбинантного паратиреоидного гормона человека (ПТГ 1-34, терипаратид) приводило к значительному снижению риска переломов позвоночника, тяжелых переломов позвонков и внепозвоночных переломов на фоне существенного увеличения МПКТ. Однако эффективность этого лекарственного средства при ГКИ-ОП не изучена.

Рекомендации

Поскольку женщины в постменопаузе, принимающие системные ГК, имеют самый высокий риск потери костной массы и переломов позвонков, им необходимо проводить профилактику ГКИ-ОП. У мужчин и женщин в пременопаузе вопрос о мероприятиях по профилактике ОП зависит от таких факторов, как МПКТ и предполагаемой длительности приема и дозы ГК (рис.2).

БФ (алендронат и ризедронат) являются препаратами выбора для первичной профилактики ГКИ-ОП. При непереносимости пероральной терапии БФ следует рассмотреть возможность использования кальцитриола или внутривенного введения золедроновой кислоты. Всем пациентам, принимающим ГК, рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D.

Пациентам, длительно принимающих низкие дозы ГК (<7,5 мг/сут в эквиваленте по преднизолону), для предупреждения снижения потери костной массы может быть достаточно терапии препаратами кальция в комбинации с витамином D₃. Однако при снижении МПКТ или у лиц с высоким риском переломов (переломы в анамнезе, МПКТ <-1,5) также следует назначить пероральную терапию БФ. Длительность мероприятий по профилактике ГКИ-ОП определяется продолжительностью приема и дозой ГК (> 5 мг/сут в эквиваленте по преднизолону).

Таким образом, актуальность проблемы ГКИ-ОП не вызывает сомнений. В то же время определенным препятствием для улучшения оказания помощи таким пациентам является незнание частоты развития индуцированных ГК переломов или недостаточная уверенность в существовании эффективной профилактической терапии. Важно подчеркнуть, что пациенты, получающие ГК в дозе <7,5 мг/сут, также относятся к группе риска развития ГКИ-ОП. Основные мероприятия по первичной профилактике ГКИ-ОП, направленные на предупреждение потери костной ткани и раннюю диагностику ОП, следует проводить в начале (или сразу после начала) терапии ГК. Вторичная профилактика заключается в иницировании медикаментозной терапии, оказывающей остеопротективное действие, у пациентов с установленным ГКИ-ОП. Мероприятия по профилактике и лечению ГКИ-ОП должны проводиться в соответствии требованиями современных клинических рекомендаций.

Литература

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis // Technical Report Series 843. WHO: Geneva, 1994
- 2 Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis // Osteoporos Int.- 2002.- Vol.13.-P.777-87.
- 3 Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу / Л.И. Беневоленская М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. - 2003. - С.277-283.
- 4 Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Флегонтова В.В. Инволюционный остеоартроз и остеопороз. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. - 724 с.
- 5 Баранова И.А. Проблемы профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза // Современная ревматология.- 2010.- №2.- С.93.
- 6 Diaz M.N. The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study text. / M.N. Diaz, T.W. O'Neill, A.J. Silman // Bone.- 1997.-Vol. 20, N2.- P. 145-149.
- 7 Roche W.R. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics text. / W.R. Roche, R. Beasley, J.H. Williams // Lancet.-1989.-Vol.139.-P.520-523.
- 8 Михайлов Е.Е. Эпидемиологическая характеристика остеопороза в популяционной выборке городского населения текст.: автореф. дис. . доктора мед. наук / Е.Е. Михайлов; Москва, 2001.- С.3-38.
- 9 Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society text. // Am. Rev. Respir Dis.-1991.~ Vol.144.-P.1202-1218.
- 10 Sambrook P.N. Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study text. / P.N. Sambrook, M.L. Cohen, J.A. Eisman// Ann. Rheum. Dis.-1989.-Vol.49.-P.535-538.
- 11 Cortet B. Is bone turnover a determinant of bone mass in rheumatoid arthritis? electronic resource./ B.Cortet, R.M. Flip, P.J. Pigny // Rheumatol. 1998. -Vol. - P.2339-2344.- режим доступа: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)
- 12 Kolaczowska M. Long-term corticosteroid therapy as a risk factor of osteoporosis in patients with asthma and chronic bronchitis text. / M. Kolaczowska, W. Mlynarczyk, M. Rzymkowska // Pneumonol. Alergol. Pol.-1996.-Vol.64.-P.196-203.
- 13 Насонов Е.Л. Остеопороз в практике терапевта // Русский медицинский журнал.- 2002.- 10 (6).- С. 288-293.
- 14 Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures // J Bone Miner Res.- 2000.- Vol.15.-P.993-1000.
- 15 Дыдыкина И.С. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение // Научно-практическая ревматология.- 2011.- № 3, 13-17
- 16 Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J. P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy // Osteoporos Int.- 2007.- Vol. 18.-P.1319-1328
- 17 Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J. P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy // Osteoporos Int.- 2007.- Vol. 18.-P.1319-1328
- 18 Лоренс Риггз Б., Л. Джозеф Мелтон III. Остеопороз. СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ»; 2000, 205-207.
- 19 Adams JS, Kantorovich V, Wu C, et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density // J Clin Endocrinol Metab.- 1999.- Vol.84.- P.2729-30.
- 20 Коршунов Н.И., Ершова О.Б., Белова К.Ю. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика и лечение // РМЖ.- 2007.- № 6.- С.546.
- 21 Насонов Е.Л. Остеопороз: стандарты диагностики и лечения текст. / Е.Л. Насонов // Consilium medicum.-2001.- № 9- С.416-420.
- 22 Romas E. Corticosteroid-induced osteoporosis and fractures // Aust Prescr .-2008.- Vol.31.- P.45-9

- 23 Grossman J.M., Gordon R, Ranganath V.K. et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/GIOP_Guidelines_Nov_2010.pdf
- 24 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.- Vol. 42(11).-P.2309–2318
- 25 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.- Vol. 339(5).-P.292–299
- 26 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.- Vol. 67(4).-P.277–285
- 27 Langdahl BL, Marin F, Shane E et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status // *Osteoporos Int.*- 2009.- Vol. 20(12).-P.2095–2104
- 28 Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach // *Arthritis Rheum.*- 1999.- Vol. 42(8).-P.1740–1751
- 29 Homik J, Cranney A, Shea B. et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis // *The Cochrane Library.*- Published Online: 21 JAN 2009
- 30 De Nijs RN, Jacobs JW, ALGRA, Lems WF, Bijlsma JW Профилактика и лечение глюкокортикоидами остеопороз с активным витамином D 3 аналоги: обзор с мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, включая исследования трансплантации органов // *Osteoporos Int.*-2004.- Vol. 15 (8).- P.589-602
- 31 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 // *Arthr Rheum.*- 2001.- Vol.44.-P.202-11.
- 32 Reid D.R., Devogelaer J.-P., Saag K. et al. 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.-Vol.373.-P.1253-63.
- 33 Preparation for osteoporosis: vitamins, minerals, nutrients and & more // *NOF Osteoporos. Clin. Updat.*-2002.-Vol. 3(2).-P. 216-220.
- 34 Rude R.R. Magnesium deficiency; a possible risk factors for osteoporosis. In: Burckhard P., Dowson-Hughes B., Heaney R.P., eds. *Nutritional aspects of osteoporosis.* San Diego: Academ. Press, 2001, 263-271.
- 35 Lowe N.M., Fraser W.D., Jackson M.J. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? *Proceed. Nutrit. Society.*- 2002.-Vol. 61.-P. 181-185
- 36 Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Аникин С.Г. и др. Профилактика первичного остеопороза у женщин комплексным препаратом Кальцецин Адванс (результаты открытого годового исследования) // *Научно-практическая ревматология.*- 2008.- № 3.- С.73
- 37 Saag KG, Shane E, Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // *N Engl J Med.*- 2007.-Vol.357.-P.2028–39.
- 38 Adler R.A., Curtis J.R., Saag K. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Marcus R., Feldman D., Nelsen D.A, Rosen C.J. (ed.). *Osteoporosis.* 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier-Academic Press, 2008;1135-66.
- 39 Plotkin L.I., Weinstein R.S., Parfitt A.M. et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin // *J Clin Invest.*- 1999.-Vol.104.-P.1363-74.
- 40 Emkey R., Delmas P.D., Goemaere S. et al. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study // *Arthr Rheum.*- 2003.-Vol.48.-P.1102-8.
- 41 Devogelaer J.-P., Goemaere S., Boonen S. et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // *Osteopor Int.*- 2006.-Vol.17.-P.8-19.

42 Lane N.E., Thompson J.M., Strewler G.J., Kinney J.H. Intermittent treatment with human parathyroid hormone (hPTH[1-34]) increased trabecular bone volume but not connectivity in osteopenic rats // J. Bone Miner. Res.- 1995.- Vol.10.-P.1470-7.

43 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.1434-41.