

І.Ю. Головач

Клінічна лікарня «Феофанія»
Державного управління справами,
м. Київ

МЕНЕДЖМЕНТ ГЛЮКОКОРТИКОЇД- ІНДУКОВАНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У СВІТЛІ ОСТАННІХ РЕКОМЕНДАЦІЙ АМЕРИКАНСЬКОГО КОЛЕДЖУ РЕВМАТОЛОГІВ (ACR'2017)

Резюме

Глюкокортикоїд-індукований остеопороз — це метаболічне захворювання кісткової тканини, що розвивається під час лікування глюкокортикоїдами внаслідок їх негативного впливу на обидва процеси кісткового ремоделювання — остеобласт-опосередковане формування та остеокласт-опосередковану резорбцію кісткової тканини — з подальшим розвитком переломів кісток. Більш ніж у 10% пацієнтів, які отримують тривалу глюкокортикоїдну терапію, діагностуються переломи кісток, і в 30-40% під час рентгенологічного дослідження виявляються хребцеві переломи. Згідно з останніми керівництвами, розвиток глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу розглядається в умовах застосування глюкокортикоїдів у дозі $\geq 2,5$ мг (у преднізолоновому еквіваленті) протягом 3 місяців і більше. Представлено останні оновлені рекомендації Американської колегії ревматологів (ACR) 2017 року відносно ведення та лікування пацієнтів із глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом. Основою менеджменту є стратифікація ризику переломів у пацієнтів, які тривалий час приймають (понад 6 місяців) глюкокортикоїди в дозі $\geq 7,5$ мг/добу (еквівалент преднізолону). Первинну оцінку ризику переломів необхідно провести протягом перших 6 місяців від старту глюкокортикоїдної терапії, наступні переоцінки ризику проводять у різні терміни залежно від вихідного ризику. Згідно з рекомендаціями, у всіх пацієнтів необхідно оптимізувати приймання кальцію (1000-1200 мг/добу) і вітаміну D (600-800 МО/добу), а також модифікувати спосіб життя. У разі високого і середнього ризику переломів рекомендується проведення антирезорбтивного лікування пероральними бісфосфонатами. Застосування препаратів з іншим механізмом дії або внутрішньовенних бісфосфонатів рекомендується проводити залежно від ризику переломів, клінічної ситуації і доказової бази. Представлено рекомендації для пацієнтів, старших і молодших від 40 років, із глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом, підходи до лікування яких відрізняються.

Ключові слова

Глюкокортикоїд-індукований остеопороз, рекомендації, ризик переломів, менеджмент, лікування, кальцій і вітамін D, мінеральна щільність кістки, FRAX.

Глюкокортикоїди (ГК) є єдиними лікарськими засобами, що поєднують у собі яскраві й швидкі протизапальні та імуносупресивні властивості і, таким чином, справляють різнобічний вплив на імунopatологічні процеси при ревматичних захворюваннях і деяких інших станах [1, 4, 5, 7]. ГК широко використовуються в лікуванні хворих із хронічними неінфекційними запальними хворобами, зокрема астмою, хронічними захворюваннями легень, дифузними захворюваннями сполучної тканини, ревматоїдним артритом, саркоїдозом, запальними захворюваннями кишківника, нирок, та в посттрансплантаційно-

му періоді. За оцінками, близько 1% населення США отримує тривалу терапію ГК [15]. У Великій Британії поширеність застосування ГК коливається від 0,5 до 1,7% у жінок, старших від 55 років [23]. У Нідерландах, за оцінками дослідників, понад 75 000 пацієнтів тривало приймають ГК, а 15 000 нових пацієнтів щорічно розпочинають терапію ГК [18]. За даними багатонаціонального дослідження GLOW, у середньому 3,1% (від 2,7 до 4,6%) жінок віком ≥ 55 років приймають пероральні ГК. Вигідний потужний протизапальний та імуносупресивний ефекти зумовлюють доцільність їхнього застосування при численних патологічних станах, натомість широке клінічне

© І.Ю. Головач

використання ГК обмежено розвитком побічних ефектів, зокрема остеопорозу та пов'язаних із ним переломів кісток [7].

ГК-індукований остеопороз є найбільш частотою і важкою формою вторинного остеопорозу, що характеризується швидкою втратою кісткової маси і збільшенням ризику переломів вже в ранні терміни після початку ГК-терапії й зумовлює необхідність первинної профілактики переломів у пацієнтів групи високого ризику [2]. ГК-індукований остеопороз — це метаболічне захворювання кісткової тканини, що розвивається під час лікування ГК унаслідок їх негативного впливу на обидва процеси кісткового ремоделювання — остеобласт-опосередковане формування та остеокласт-опосередковану резорбцію кісткової тканини — з наступним розвитком переломів кісток [7]. ГК-індукований остеопороз викликає найбільше занепокоєння в лікарів і пацієнтів, оскільки призводить до хронічного больового синдрому, інвалідності та втрати самостійності в повсякденному житті, нерідко супроводжується летальними наслідками. З іншого боку, остеопороз легше за інші побічні ефекти ГК діагностується і піддається проведенню профілактичних заходів [1, 4].

За період вивчення проблеми ГК-індукованого остеопорозу медичне товариство пройшло шлях від сприйняття дійсності існування даної проблеми та її небезпеки для суспільства до розуміння тонких механізмів розвитку вторинного остеопорозу та розробки напрямків своєчасної діагностики, профілактики, попередження та лікування.

Більш ніж у 10% пацієнтів, що отримують довготривалу ГК-терапію, діагностуються переломи кісток, та в 30-40% під час рентгенологічного дослідження виявляються хребцеві переломи [10]. Остеопоротичні переломи розвиваються в кожного п'ятого пацієнта, що отримують ГК-терапію впродовж 1-го року, а через 5-10 років частка осіб із переломами сягає 50% [6].

Під час приймання ГК у щоденній дозі 7,5 мг і вище відносний ризик переломів шийки стегна становить 2,27 (95% CI 1,94-2,66), а вертебральних переломів — 5,18 (4,25-6,31) порівняно з пацієнтами, які отримували несистемну терапію ГК (інгаляційні, топічні, у вигляді назальних або очних крапель) [2]. Переломи кісток скелета мають різну локалізацію: хребці, проксимальні відділи стегнової кістки, кістки таза, передпліччя, ребра, діафізи трубчастих кісток. Найвищий ризик відмічається для переломів хребців, які, як правило, перебігають безсимптомно чи малосимптомно. Ризик переломів зростає в перші місяці застосування ГК відповідно до збільшення дози і тривалості їх приймання [7]. Доведено, що навіть низькі дози ГК (2,5 мг та менше в преднізолоновому еквіваленті) під час тривалого використан-

ня підвищують ризик переломів [22]. У 2003 році Т.Р. van Staa зі співавт. [21] довели, що, незважаючи на те, яку б мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) не мали б жінки до початку приймання ГК, після старту системної ГК-терапії ризик виникнення переломів, особливо хребцевих, суттєво перевищує ризик у жінок, що не отримують системну терапію ГК. Звичайно, ризик переломів також залежить від віку пацієнтів, статі, основного захворювання та його впливу на кістковий метаболізм. Добре відомо також, що після відміни ГК ризик переломів різко зменшується, хоча відносний ризик утримується на високому рівні ще до 2 років після припинення терапії ГК [14]. І хоча ГК-індукований остеопороз має достатньо високий рівень поширеності серед ревматичних захворювань і не тільки, відносно невелика частка лікарів обізнана щодо потенційного ризику тривалої ГК-терапії [4, 7]. Тож невелика кількість пацієнтів отримують адекватну діагностичну оцінку стану кісткової тканини і профілактичну терапію. Цей дефіцит знань і інертність мислення лікарів багатьох спеціальностей необхідно подолати шляхом розробки чітких рекомендацій щодо ведення пацієнтів із тривалим застосуванням ГК з приводу основного захворювання.

Американський коледж ревматологів (ACR) окреслив проблему ГК-індукованого остеопорозу як важливе питання охорони здоров'я. Перші рекомендації щодо профілактики та лікування були опубліковані в 1996 році [9]. Надалі ACR оновила ці рекомендації у 2001 та 2010 роках [8, 17], оскільки з'явилися нові методи оцінки ризику переломів та нова інформація щодо чинників ризику та терапії. У 2017 році опубліковано нове керівництво з оцінки ризику розвитку ГК-індукованого остеопорозу, оцінки ризику переломів кісток та підходів до лікування [12].

Перші рекомендації ACR у 1996 році стосувалися пацієнтів, які вже почали тривале приймання ГК [9]. У рекомендаціях було зазначено, що добова доза, яка б вимагала уваги лікаря, становить 7,5 мг (у перерахунку на преднізолон); тривалість приймання — більше ніж 6 міс. У 2000 році з'явилися результати широкомасштабного когортного дослідження, які продемонстрували збільшення ризику переломів кісток на тлі використання дози ГК <5 мг/добу. Ці дослідження насамперед вказували на відсутність «безпечних» доз ГК і необхідність лікувально-профілактичних заходів у всіх пацієнтів, яким проводиться або планується проведення тривалої пероральної ГК-терапії. Після перегляду рекомендацій ACR 2001 року було знижено «порогову» добову дозу ГК до 5 мг, а також тривалість приймання ГК до 3 міс. Ризедронат і алендронат були рекомендовані як препарати першої лінії для профілактики і лікування ГК-індукованого остеопорозу у всіх жі-

нок у постменопаузі і чоловіків, яким розпочато тривалу системну терапію ГК у дозі >5 мг/добу або за умови низьких значень мінеральної щільності кістки (менше ніж $-1,0$ SD за Т-критерієм) [8].

Згідно з останніми керівництвами [12], розвиток ГК-індукованого остеопорозу розглядається за умов застосування ГК у добовій дозі $\geq 2,5$ мг (у преднізолонівому еквіваленті) впродовж 3 місяців і більше. Самі ці пацієнти мають ризик розвитку остеопорозу. Для використання найкращої стратегії профілактики й лікування запропоновано стратифікацію пацієнтів за ступенем ризику розвитку переломів. Ризик переломів ґрунтується на оцінці мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), історії переломів (власної та сімейної) та дози ГК, що використовується (табл. 1). З цією метою пропонується використовувати інструмент FRAX (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/Tool.jsp>). На сьогодні створена україномовна версія FRAX [3]. У даному інструменті враховується ризик, пов'язаний із прийманням ГК, при цьому враховується доза 2,5-7,5 мг/добу (в еквіваленті преднізолону). За допомогою FRAX у чоловіків, старших від 50 років, та в жінок у постменопаузі можна провести оцінку 10-річної ймовірності виникнення основних остеопоротичних переломів (клінічно маніфестного перелому хребців, перелому дистального відділу передпліччя, проксимального відділу стегна чи плечової кістки) та окремо перелому проксимального відділу стегна. FRAX можна підраховувати як без урахування даних остеоденситометрії (наприклад, за відсутності доступу до денситометричного обладнання), так і з урахуванням результатів двофотонної рентгенівської денситометрії [4].

Для осіб, що отримують дозу преднізолону 7,5 мг/добу, ризик перелому, оцінений за допомогою FRAX, повинен бути збільшений на 15% для основних (великих) остеопоротичних переломів та на 20% для ризику переломів стегнової кістки [19]. Наприклад, якщо 10-річний ризик перелому стегна становить 2%, то за умов приймання ГК-терапії оцінка ризику повинна бути збільшена до 2,4%, якщо доза преднізолону становить 7,5 мг/добу. Отже, найнижчою небезпечною щодо розвитку ГК-індукованого остеопорозу дозою вважається 2,5 мг/добу (в преднізолонівому еквіваленті), а ризик переломів зростає при використанні дози $\geq 7,5$ мг/добу. Водночас FRAX враховує середні дози ГК і може недооцінювати ризик переломів у пацієнтів, що отримують високі та надвисокі дози ГК, та, навпаки, переоцінювати ризик переломів у пацієнтів, що отримують лікування нижчими дозами [4]. При розрахунку FRAX не враховується також тривалість приймання ГК, за винятком того факту, що в разі тривалості приймання пероральних ГК менше ніж 3 міс. у графі «Глюокортикоїди» обирається відповідь «ні».

Необхідно зазначити, що до цього часу стратифікація ризиків при застосуванні ГК стосувалася тільки жінок і чоловіків, старших від 40 років; для пацієнтів, молодших від 40 років, та дітей не були розроблені подібні критерії. Рекомендації ACR'2017 уперше запропонували критерії для визначення середнього і низького ризику розвитку остеопоротичних переломів у дорослих пацієнтів, молодших від 40 років. Це надзвичайно важливо для ревматологічних пацієнтів, оскільки дебют основних системних захворювань сполучної тканини відбувається саме в молодому віці, до 40-річного віку такі пацієнти мають тривалий анамнез приймання ГК та власне зі значними втратами МЩКТ.

Рекомендації щодо оцінки та переоцінки ризиків перелому. У рекомендаціях ACR'2017 вказується, що всі рекомендації з оцінки та переоцінки ризиків переломів ґрунтуються на реальній клінічній практиці. Зазначається, що в разі старту ГК-терапії первинна оцінка ризику переломів повинна бути проведена якомога швидше, принаймні в перші 6 місяців після початку тривалої ГК-терапії (рис. 1). Ця оцінка повинна бути комплексною та включати клінічну оцінку ризику переломів. Так, рекомендується проводити оцінку

Таблиця 1. Стратифікація пацієнтів, що отримують глюкокортикоїдну терапію, за ризиком переломів

Ризик	Дорослі пацієнти ≥ 40 років	Дорослі пацієнти < 40 років
ВИСОКИЙ РИЗИК ПЕРЕЛОМІВ	Попередній остеопоротичний перелом T-індекс $\leq -2,5$ SD — у ділянці стегна або попереку в чоловіків ≥ 50 років та в постменопаузальних жінок FRAX* (із поправкою на приймання ГК) — 10-річний ризик виникнення великих остеопоротичних переломів $\geq 20\%$ FRAX* (із поправкою на приймання ГК) — 10-річний ризик виникнення переломів шийки стегна $\geq 3\%$	Попередній остеопоротичний перелом
СЕРЕДНІЙ РИЗИК ПЕРЕЛОМІВ	FRAX* (із поправкою на приймання ГК) — 10-річний ризик виникнення великих остеопоротичних переломів 10-19% FRAX* (із поправкою на приймання ГК) — 10-річний ризик виникнення переломів шийки стегна $> 1\%$ і $< 3\%$	Z-індекс $< -3,0$ SD — у ділянці стегна або попереку або швидка втрата кісткової маси ($\geq 10\%$ у ділянці стегна або попереку хребців упродовж 1 року) Тривале приймання ГК у дозі $\geq 7,5$ мг/добу впродовж ≥ 6 місяців
НИЗЬКИЙ РИЗИК ПЕРЕЛОМІВ	FRAX* (із поправкою на приймання ГК) — 10-річний ризик виникнення великих остеопоротичних переломів $< 10\%$ FRAX* (із поправкою на приймання ГК) — 10-річний ризик виникнення переломів шийки стегна $\leq 1\%$	Жоден із вищезазначених чинників ризику, крім лікування ГК

Примітка: *FRAX — <https://www.shef.ac.uk/FRAX/Tool.jsp>

ку анамнезу зі з'ясуванням деталей приймання ГК (доза, тривалість, схема використання), оцінку падінь, переломів, слабкості та інших чинників ризику остеопорозу (недоїдання/малъабсорбція, значна втрата ваги або низька маса тіла, гіпогонадізм, вторинний гіперпаратиреоз, захворювання щитоподібної залози, сімейна історія переломів, історія вживання алкоголю або куріння та інші клінічні ситуації), а також фізикальний огляд із вимірюванням зросту і маси тіла, сили м'язів, пошук клінічних симптомів недіагностованого хребцевого перелому (наприклад, болючість спини, типова деформація, зменшення зросту, зменшення простору між нижніми ребрами та верхнім краєм крил таза тощо). Окрім того, для дорослих віком до 40 років початковий абсолютний ризик переломів слід оцінювати з використанням FRAX з урахуванням доз ГК і тестування МЩКТ якомога швидше (до 6 місяців від початку приймання ГК). Для пацієнтів, старших від 40 років, визначення МЩКТ слід проводити також якомога швидше. Це стосується насамперед пацієнтів з анамнезом переломів або наявністю інших вагомих чинників остеопорозу, що вказані вище. Рекомендаціями чітко встановлений термін проведення первинної оцінки ризику переломів — до 6 місяців або якомога швидше.

Клінічна оцінка ризику переломів включає зібрання анамнезу зі з'ясуванням деталей приймання ГК (доза, тривалість, схема використання), оцінку падінь, переломів, слабкості та інших чинників ризику остеопорозу (недоїдання, значна втрата ваги або низька маса тіла, гіпогонадізм, вторинний гіперпаратиреоз, захворювання щитоподібної залози, сімейна історія переломів, історія вживання алкоголю або курін-

ня), а також фізикальний огляд із вимірюванням зросту і маси тіла, сили м'язів, пошук клінічних симптомів недіагностованого хребцевого перелому (наприклад, болючість спини, деформація, зменшення зросту, зменшення простору між нижніми ребрами та верхнім краєм крил таза тощо). Розрахунок ризику великих остеопоротичних переломів за допомогою інструмента FRAX слід збільшити в 1,15 раза, а ризик перелому стегна — в 1,2 раза, якщо доза преднізолону становить більше ніж 7,5 мг/добу.

Повторна оцінка ризику переломів повинна проводитися усім пацієнтам кожні 12 місяців за умов тривалої ГК-терапії (рис. 2). Для пацієнтів ≥ 40 років, які продовжують приймати ГК і не отримують протистеопоротичних препаратів, окрім кальцію і вітаміну D, переоцінка ризику переломів за допомогою FRAX та визначення МЩКТ повинні виконуватися кожні 1-3 роки. Для пацієнтів, що отримують дуже високі дози ГК (≥ 30 мг/добу в преднізолоновому еквіваленті або кумулятивну дозу 5 г у попередньому році) або мали в анамнезі остеопоротичні переломи, повторну оцінку необхідно проводити раніше зазначеного терміну. Тестування в даному діапазоні років прийнятно лише для пацієнтів, що отримують більш низькі дози ГК без будь-яких інших чинників остеопорозу.

Для пацієнтів ≥ 40 років, що продовжують ГК-терапію, а також отримують протистеопоротичне лікування сумісно з препаратами кальцію і вітаміну D, визначення МЩКТ повинно проводитися кожні 2-3 роки. Насамперед це стосується пацієнтів, що отримують дуже високі дози ГК (≥ 30 мг/добу в преднізолоновому еквіваленті або кумулятивну дозу 5 г у попередньому році), мають анамнез остеопоротичних переломів за останні 18 міс. від початку лікування протистеопоротичними препаратами, погану прихильність до лікування або інші вагомні чинники ризику остеопорозу. Для пацієнтів, що завершили протистеопоротичне лікування (отримували препарати для лікування остеопорозу в минулому), крім препаратів кальцію і вітаміну D, визначення МЩКТ слід проводити кожні 2-3 роки. Для пацієнтів, що отримують високі дози ГК, мають переломи в анамнезі чи інші чинники ризику остеопорозу, переоцінка повинна проводитися раніше зазначених термінів.

Для пацієнтів < 40 років, які продовжують приймати ГК, перебувають у зоні середнього чи високого ризику переломів, при визначенні МЩКТ Z-індекс становить $< -3,0$ SD у ділянці стегна чи поперекової ділянки хребта, що отримують дуже високі дози ГК та додатково мають інші чинники ризику остеопорозу, рекомендується проводити тестування з визначенням МЩКТ кожні 2-3 роки.

Рекомендації щодо лікування деталізовані та наочно представлені в табл. 2.

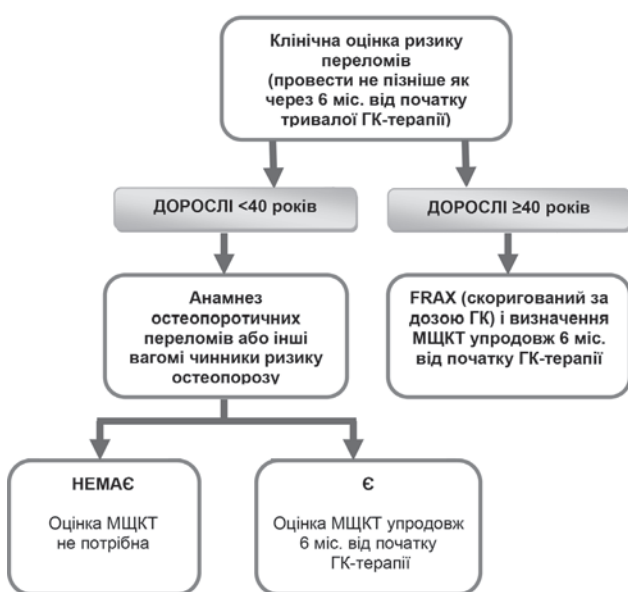


Рис. 1. Ініціальна (стартова) оцінка ризику переломів та стратифікація пацієнтів за групами ризику

Таблиця 2. Рекомендації щодо ініціального лікування для профілактики розвитку ГК-індукованого остеопорозу під час тривалого лікування глюкокортикоїдами

А. Усі дорослі пацієнти, що приймають ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/добу протягом ≥ 3 місяців
Оптимізація споживання кальцію (800-1000 мг/добу) і вітаміну D (600-800 МО/добу) та модифікація способу життя (збалансоване харчування, підтримка маси тіла в рекомендованому діапазоні, припинення куріння, регулярне тренування з навантаженням або опором, обмеження споживання алкоголю до 1-2 од/добу) без будь-якого лікування або з будь-яким лікуванням.
Умовні рекомендації через непрямі докази щодо впливу модифікації способу життя на ризик переломів, низькоякісні докази впливу кальцію та вітаміну D на переломи в користувачів ГК та непрямі докази на користь кальцію та вітаміну D щодо ризику переломів у загальній популяції населення з остеопорозом.
Б. Дорослі ≥ 40 років із низьким ризиком переломів
Оптимізація споживання кальцію і вітаміну D та модифікація способу життя мають переваги над лікуванням бісфосфонатами, терипаратидом, деносумабом або ралоксифеном.
Умовні рекомендації щодо кальцію та вітаміну D порівняно з пероральними бісфосфонатами, терипаратидом і деносумабом через низьку якість доказів щодо додаткової протипереломної переваги альтернативних методів лікування в цій групі пацієнтів, витрати та потенційну шкоду.
Сильні рекомендації щодо кальцію та вітаміну D порівняно з в/в бісфосфонатами та ралоксифеном через низьку якість доказів щодо додаткової антифрактурної переваги в цій групі та їх потенційну шкоду.
В. Дорослі ≥ 40 років із середнім ризиком основних переломів
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над окремим прийманням кальцію і вітаміну D.
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над довенними бісфосфонатами, терипаратидом, деносумабом або ралоксифеном.
Перевага надається пероральним бісфосфонатам завдяки безпеці, низькій вартості, доступності, відсутності доказів переваги в антифрактурному ефекті інших лікарських препаратів.
Г. Дорослі ≥ 40 років із високим ризиком основних переломів
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над окремим прийманням кальцію і вітаміну D.
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над довенними бісфосфонатами, терипаратидом, деносумабом або ралоксифеном.
Перевага надається пероральним бісфосфонатам завдяки безпеці, низькій вартості, доступності, відсутності доказів переваги в антифрактурному ефекті інших лікарських препаратів.
Д. Дорослі < 40 років із низьким ризиком переломів
Оптимізація споживання кальцію і вітаміну D та зміни способу життя мають переваги над лікуванням бісфосфонатами, терипаратидом, деносумабом або ралоксифеном.
Умовні рекомендації щодо кальцію та вітаміну D порівняно з пероральними бісфосфонатами, терипаратидом і деносумабом через низьку якість доказів щодо додаткової протипереломної переваги альтернативних методів лікування в цій групі пацієнтів, витрати та потенційну шкоду.
Сильні рекомендації щодо кальцію та вітаміну D порівняно з в/в бісфосфонатами та ралоксифеном через низьку якість доказів щодо додаткової антифрактурної переваги в цій групі та їх потенційну шкоду.
Е. Дорослі < 40 років із середнім/високим ризиком переломів
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над окремим прийманням кальцію і вітаміну D.
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над довенними бісфосфонатами, терипаратидом, деносумабом або ралоксифеном.
Перевага надається пероральним бісфосфонатам завдяки безпеці, низькій вартості, доступності, відсутності доказів переваги в антифрактурному ефекті інших лікарських препаратів.
Є. Жінки дітородного віку із середнім і високим ризиком переломів, які не планують завагітніти протягом періоду лікування остеопорозу та використовують ефективний контроль над народжуваністю або не є сексуально активними
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над окремим прийманням кальцію і вітаміну D, терипаратидом, довенними бісфосфонатами або деносумабом.
Перевага надається пероральним бісфосфонатам завдяки безпеці, низькій вартості, доступності, відсутності доказів переваги в антифрактурному ефекті інших лікарських препаратів.
Ж. Дорослі віком ≥ 30 років, що отримують дуже високі дози ГК (початкова доза преднізолону становить ≥ 30 мг/добу та кумулятивна доза — > 5 г на рік)
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над окремим застосуванням кальцію і вітаміну D.
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над довенними бісфосфонатами, терипаратидом або деносумабом.
Перевага надається пероральним бісфосфонатам завдяки безпеці, низькій вартості, доступності, відсутності доказів переваги в антифрактурному ефекті інших лікарських препаратів.
Якщо лікування бісфосфонатами не є доцільним, альтернативні методи лікування вказуються за віком (≥ 40 років і < 40 років).
З. Дорослі з трансплантацією органів, швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв, а також за відсутності ознак метаболічного захворювання кісток, які продовжують лікування ГК
Лікування проводиться відповідно до вікових категорій дорослих пацієнтів без трансплантації з цими додатковими рекомендаціями: Оцінка експертом наявності метаболічного захворювання кістки рекомендована для всіх пацієнтів із трансплантацією нирок. Рекомендація щодо лікування деносумабом має обмеження через недостатність адекватних даних про безпеку щодо інфекцій у дорослих, які отримували багаторазове лікування імунодепресантами.
Умовний рівень рекомендацій через низьку якість доказів ефективності антифрактурного ефекту в пацієнтів із трансплантацією органів та відносних переваг і шкоди альтернативних методів лікування в даній популяції.

Необхідно ще раз підкреслити, що оптимізація споживання кальцію (1000-1200 мг/добу) і вітаміну D (600-800 МО/добу) сумісно з модифікацією способу життя наполегливо рекомендується всім пацієнтам, яким планується тривала ГК-терапія незалежно від вихідного ризику переломів чи МЩКТ. Для пацієнтів із низьким ризиком переломів даний захід може бути єдиним необхідним, задля інших груп пацієнтів із більш високим ризиком переломів необхідно додавати пероральні бісфосфонати та інші протиостеопоротичні засоби. Пацієнтам слід підтримувати нормальний рівень вітаміну D у сироватці крові. Бажаний рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові повинен бути не нижче від 20 нг/мл (50 нмоль/л), оптимальний рівень — не нижче від 30 нг/мл

(75 нмоль/л). Добре відомо, що терапія ГК приводить до зниження кишкової і ниркової абсорбції кальцію, тому оптимізація приймання кальцію є вельми необхідним заходом. Приймання кальцію необхідно комбінувати з вітаміном D. Саме така комбінація більш дієва в попередженні зниження МЩКТ, ніж монотерапія цими препаратами [4].

Для дорослих пацієнтів ≥ 40 років (жінки без дітородного потенціалу та чоловіки), що мають підвищений ризик переломів, рекомендується приймання пероральних бісфосфонатів (сильний рівень доказів для пацієнтів із високим ризиком переломів та умовна рекомендація при середньому ризикі) (рис. 3). Для тих пацієнтів, кому не підходять пероральні бісфосфонати (на-

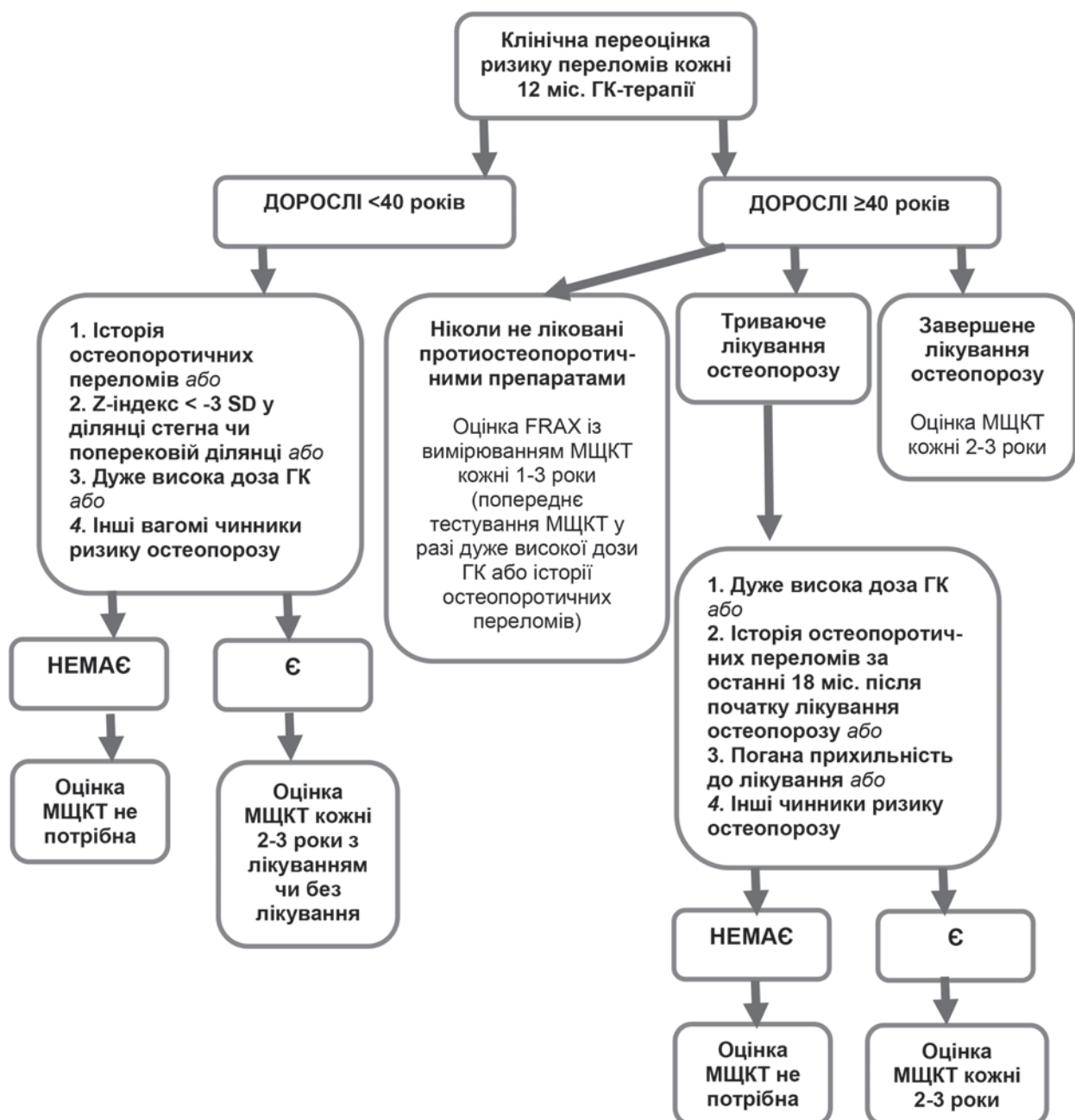


Рис. 2. Переоцінка ризику переломів

приклад, через супутні захворювання, переваги пацієнта, побоювання щодо недотримання режиму приймання), найімовірніше, слід розглянути можливість використання внутрішньовенних бісфосфонатів, ніж інші альтернативні методи лікування (крім приймання кальцію і вітаміну D). Якщо лікування бісфосфонатами не є доцільним, треба використовувати терипаратид, аби крім кальцію та вітаміну D пацієнт отримував додаткове лікування. У разі неможливості застосування пероральних і довенних бісфосфонатів та терипаратиду рекомендується деносумаб. Для постменопаузальних жінок, яким не підходить жоден із вищеперерахованих препаратів, слід застосовувати ралоксифен. Послідовність застосування препаратів визначалася на підставі порівняння їх ефективності (зменшення переломів), токсичності і вартості. Утім, дані рекомендації носять умовний характер.

Повторна оцінка ризику переломів у клінічних умовах охоплює вивчення історії лікування ГК (доза, тривалість, схема використання), оцінку падінь, переломів, слабкості та інших чинників ризику остеопорозу (недоїдання, значна втрата ваги або низька маса тіла, гіпогонадізм, вторинний гіперпаратиреоз, захворювання щитоподібної залози, сімейна історія переломів стегна, історія зловживання алкоголем (більше ніж 3 од/добу) або куріння), клінічну оцінку інших супутніх захворювань, а також фізикальний огляд, включаючи вимірювання маси тіла та зросту, тестування м'язової сили та оцінку інших клінічних знахідок недиагностованого хребцевого перелому (наприклад, болючість спини, деформація, зменшення зросту, зменшення простору між нижніми ребрами та верхнім краєм крил таза тощо). Лікування дуже високою дозою ГК визначали як використання преднізолону в дозі 30 мг/добу та кумулятивну дозу 5 г у минулому році. Надійність FRAX після проведення лікування остеопорозу обговорюється, але розрахунок FRAX може бути повторений у дорослих віком 40 років, які не отримали протиостеопоротичного лікування. Визнано, що в деяких випадках тестування мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) може бути недоступним.

Для дорослих віком до 40 років (рис. 3) з анамнезом остеопоротичних переломів або тих, хто продовжує лікування ГК (упродовж 6 місяців у дозі $\geq 7,5$ мг/добу), у яких Z-індекс у ділянці стегна чи поперекових хребців $< -3,0$ SD або кісткова втрата становить 10% і більше на рівні стегна чи поперекових хребців, що оцінюється за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), слід використовувати пероральні бісфосфонати додатково до приймання кальцію і вітаміну D. Якщо застосування пероральних біс-

фосфонатів є неприйнятним для пацієнта, то застосовують ту саму послідовність призначення альтернативних протиостеопоротичних препаратів, як у дорослих пацієнтів віком від 40 років. Єдиним винятком є ралоксифен, що не використовується в чоловіків та жінок у пременопаузі.

Для жінок, які відповідають критеріям середнього та високого ризику переломів та перебувають у дітородному віці, але не планують завагітніти протягом періоду лікування остеопорозу або не є сексуально активними, застосовують ефективний контроль над народжуваністю, слід використовувати пероральні бісфосфонати, аби крім кальцію та вітаміну D пацієнт отримував додаткове лікування. Якщо лікування пероральними бісфосфонатами є недоцільним або неприйнятним, слід уводити терипаратид. Через відсутність даних про безпеку та потенційну шкоду для плода деносумабу та довенних бісфосфонатів [13, 16, 20] ця терапія рекомендується тільки жінкам із високим ризиком переломів. Водночас терапію деносумабом та довенними бісфосфонатами слід розпочинати тільки після попередження пацієнтів щодо виникнення небезпеки для плода в разі непланованої вагітності. На сьогодні є недостатньо даних про безпеку доступних протиостеопоротичних препаратів під час вагітності. Тому ці пропозиції не включають рекомендації щодо профілактики або лікування остеопорозу під час вагітності, крім раціонального застосування кальцію і вітаміну D.

Рекомендовані дози кальцію та вітаміну D становлять 1000-1200 мг/добу та 600-800 МО/добу (при сироватковому рівні 20 нг/мл) відповідно. Модифікації способу життя включають збалансовану дієту, підтримку ваги в рекомендованому діапазоні, припинення куріння, регулярні тренування з навантаженням і опором, а також обмеження споживання алкоголю до 1-2 алкогольних напоїв протягом доби. Дуже висока доза лікування ГК визначалася як лікування преднізолоном 30 мг/добу та сумарною дозою 5 г у минулому році. Розрахунок ризику великих остеопоротичних переломів за допомогою інструмента FRAX слід збільшити в 1,15 раза, а ризик перелому стегна — в 1,2 раза, якщо доза преднізолону становить більше ніж 7,5 мг/добу.

Для дорослих пацієнтів ≥ 30 років, що отримують високодозове лікування ГК (стартова доза преднізолону становить ≥ 30 мг/добу або кумулятивна річна доза — 5 г), як стартовий препарат рекомендуються пероральні бісфосфонати. У разі недоцільності чи неприйнятності пероральних бісфосфонатів рекомендуються препарати другої лінії відповідно до вікових груп.

Рекомендації щодо подальшого лікування ГК-індукованого остеопорозу охоплюють різні клінічні ситуації: невдалого лікування, припинення

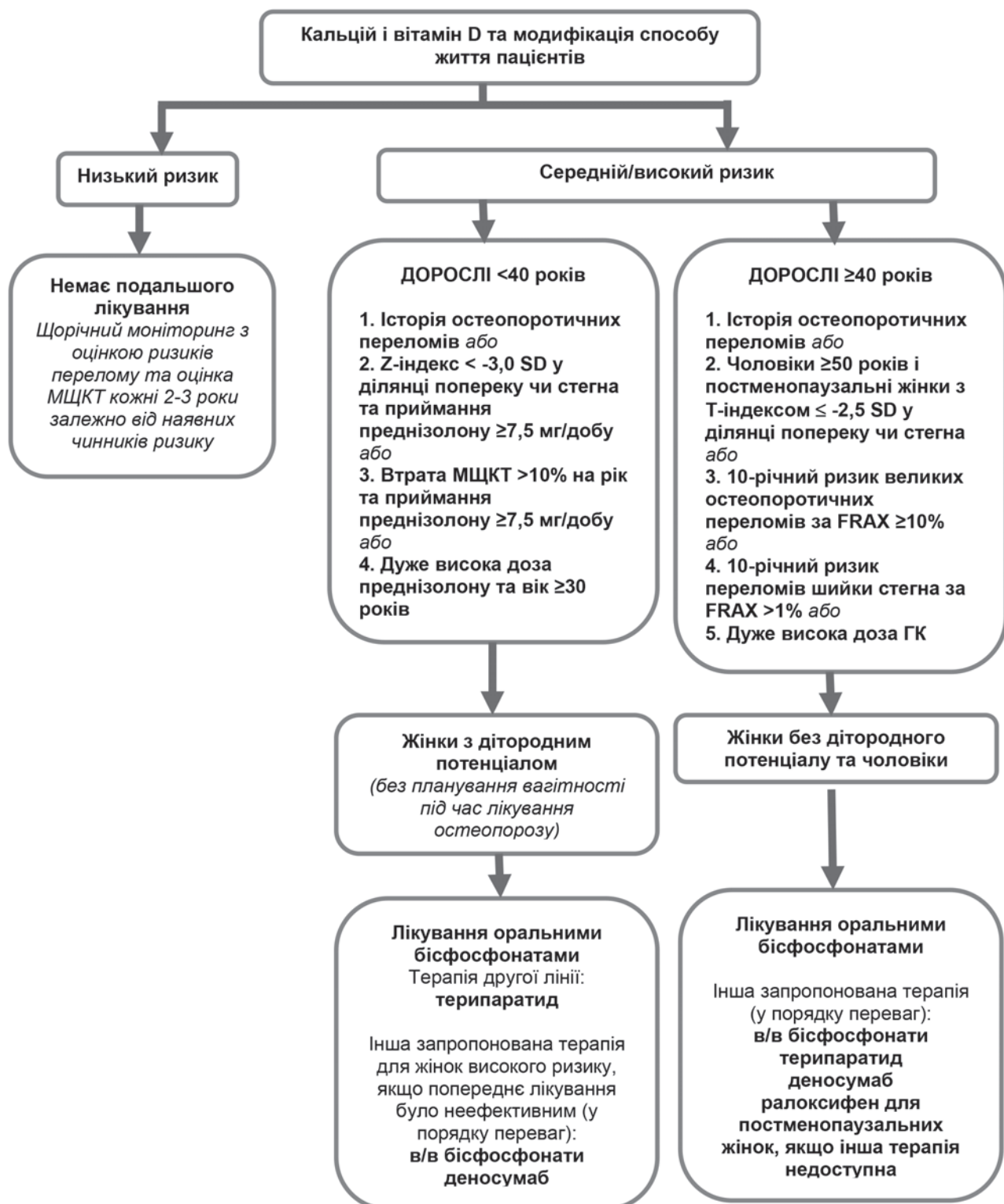


Рис. 3. Стартове фармакологічне лікування для дорослих

приймання ГК у пацієнтів із різним рівнем ризиків переломів (табл. 3). Так, для пацієнтів ≥ 40 років, що продовжують приймання ГК та зазнали не ефективного попереднього протиостеопоротичного лікування (поява нових переломів під час лікування або швидка втрата кісткової маси), пропонується лікування лікарським засобом з іншим механізмом дії — терипаратидом чи деносумабом, або є можливість розглянути використання

довених бісфосфонатів, якщо лікування вважається неефективним через погану абсорбцію або погану прихильність до лікування. При цьому пацієнти повинні продовжувати приймання препаратів кальцію і вітаміну D.

У разі середнього і високого ризику переломів та по завершенні 5-річного періоду лікування пероральними бісфосфонатами під час тривалого приймання ГК рекомендується продовжити ак-

Таблиця 3. Рекомендації щодо подальшого лікування для профілактики розвитку ГК-індукованого остеопорозу

А. Дорослі віком ≥ 40 років, що продовжують лікування ГК, в яких відбулися переломи після ≥ 18 міс. лікування пероральними бісфосфонатами або які зазнали значної втрати мінеральної щільності кістки ($\geq 10\%$ на рік)
Лікування іншим класом протистеопоротичних препаратів (теріпаратид або деносумаб; або розглянути довенні бісфосфонати, якщо лікування вважається неефективним через погану абсорбцію або прихильність до лікування) з кальцієм і вітаміном D має переваги над окремим застосуванням кальцію і вітаміну D або над кальцієм і вітаміном D і тривалим пероральним бісфосфонатом.
Умовні рекомендації через дуже низьку якість доказів, що порівнюють переваги та шкоду порівняних варіантів лікування в цій клінічній ситуації.
Б. Дорослі ≥ 40 років, які пройшли 5-річне лікування пероральним бісфосфонатом, продовжують лікування ГК і нині та мають підвищений ризик переломів — середній та високий
Продовження активного лікування (пероральний бісфосфонат більше ніж 5 років або перехід на довенний бісфосфонат у разі поганої абсорбції або низької прихильності до приймання препарату) має переваги над окремим застосуванням кальцію і вітаміну D.
Умовні рекомендації з огляду на дуже низьку якість даних про переваги та шкоду в пацієнтів, які отримували ГК, але якісні дані в загальній літературі щодо лікування остеопорозу про переваги та шкоду постійного лікування пероральними бісфосфонатами протягом останніх 5 років для людей із високим ризиком перелому.
В. Дорослі ≥ 40 років, які отримують ліки проти остеопорозу, крім кальцію і вітаміну D, які припинили лікування ГК та мають низький ризик переломів
Припинення протистеопоротичного лікування, але продовження приймання кальцію і вітаміну D має переваги над продовженням протистеопоротичного лікування.
Умовні рекомендації зроблені експертним консенсусом через недостатню кількість доказів та їх низьку якість.
Г. Дорослі ≥ 40 років, які отримують ліки проти остеопорозу, крім кальцію і вітаміну D, які припинили лікування ГК та мають середній і високий ризик переломів
Завершення лікування лікарським засобом проти остеопорозу після припинення застосування ГК має переваги над продовженням використання протистеопоротичних засобів.
Сильна рекомендація для пацієнтів із високим ризиком ґрунтується на підставі консенсусу експертів: пацієнтам, що мають високий ризик, слід продовжувати лікування остеопорозу, крім приймання кальцію та вітаміну D.
Умовні рекомендації для пацієнтів із середнім ризиком через зниження ризику переломів порівняно з можливими шкодами.

тивне протистеопоротичне лікування, крім застосування кальцію і вітаміну D. Рекомендована терапія включає продовження використання перорального бісфосфонату або перехід на довенні бісфосфонати (в разі доведеної поганої абсорбції чи низької прихильності до лікування) або препарати з іншим механізмом дії — терипаратид або деносумаб. Вибір препарату залежить від початкової реакції на бісфосфонати (динаміка змін МЩКТ, поява нових переломів) та виникнення рідкісних побічних ефектів, включаючи некроз щелепи та атипові переломи стегнової кістки, частота яких може зростати при збільшенні тривалості антирезорбтивної терапії.

Тактика протистеопоротичного лікування в разі припинення ГК-терапії повинна ґрунтуватися на оцінці ризиків переломів. У разі низького ризику переломів рекомендується припинення активного лікування остеопорозу, крім застосування кальцію і вітаміну D. В іншому випадку протистеопоротичне лікування повинно бути продовжено до того моменту, коли ризик переломів буде оцінюватися як низький. Продовження лікування остеопорозу в разі високого ризику є сильною рекомендацією, всі інші мають умовний характер.

Дані рекомендації розраховані на звичайних пацієнтів, що тривало приймають ГК. Вони не можуть бути поширені на пацієнтів, що мають численні чинники ризику або фінансові чи соціальні бар'єри для адекватного лікування і діагностики.

Існують певні побоювання щодо потенційної шкоди під час тривалого приймання кальцію і вітаміну D відносно серцево-судинних ризиків [11].

Однак оптимізація споживання кальцію є надзвичайно важливою в пацієнтів, що приймають ГК, зважаючи на підвищену екскрецію кальцію із сечею при використанні ГК. З цієї причини рекомендації неодноразово наголошують на оптимізації споживання кальцію. Одночасно підкреслюється на необхідності якісних досліджень для встановлення переваг чи шкоди тривалого застосування кальцію та вітаміну D у пацієнтів, які тривало застосовують ГК.

Отже, ГК-індукований остеопороз є серйозною проблемою для пацієнтів, які тривалий час приймають ГК. Проблема ГК-індукованого остеопорозу є також спільною для лікарів багатьох спеціальностей, оскільки тривалу ГК-терапію пацієнти отримують при різних захворюваннях. За останні 20 років наші знання про епідеміологію та патофізіологію цього захворювання істотно розширилися, з'явилися препарати з доведеною ефективністю для його профілактики та лікування. Однак значна кількість досліджень свідчить про серйозні недоліки в організації допомоги пацієнтам із ГК-індукованим остеопорозом. Новітні рекомендації з менеджменту ГК-індукованого остеопорозу ґрунтуються на стратифікації ризику переломів, тестуванні МЩКТ, оцінці дози ГК, що приймають пацієнти. Чітка структура рекомендацій та урахування різних клінічних ситуацій полегшать розуміння ведення таких пацієнтів та підвищать прихильність лікарів до їх виконання. Вони покликані поліпшити розуміння проблеми ГК-індукованого остеопорозу і вдосконалити методи лікування і профілактики цього захворювання.

Список використаної літератури

1. Головач І.Ю. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз: етапи розвитку вчення в Україні та сучасний стан проблеми // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2011. — № 3 (3). — Р. 47-53.
2. Головач І.Ю. Глюкокортикоїд-індуцированный остеопороз: исторические аспекты и современные подходы к профилактике и лечению // *Фарматека*. — 2015. — № 4. — Р. 50-55.
3. Григор'єва Н.В., Поворознюк В.В. Показники 10-річного ризику основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки, визначені за допомогою української версії FRAX®, у жінок із переломами тіл хребців // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2017. — № 7 (1). — Р. 16-23.
4. Лесняк О.М., Баранова І.А., Торощова Н.В. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин старше 18 лет. Методические рекомендации. — Ярославль: ИПК «Литера», 2013. — 48 с.
5. Насонов Л.Е. Глюкокортикоиды: 50 лет применения в ревматологии // *Тер. архив*. — 1999. — № 5. — С. 5-9.
6. Остеопороз: руководство для врачей / Под ред. О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медия, 2016. — 464 с.
7. Поворознюк В.В., Нейко Е.М., Головач І.Ю. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз. Монографія. — К.: ТМК, 2000. — 208 с.
8. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1496-503.
9. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 1791-1801.
10. Angeli A., Guglielmi G., Dovio A., et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study // *Bone*. — 2006. — Vol. 39. — P. 253-259.
11. Bolland M.J., Grey A., Avenell A., Gamble G.D., Reid I.R. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis // *BMJ*. — 2011. — Vol. 342. — P. d2040.
12. 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 Rheum.* — 2017.
13. Bussiere J.L., Pyrah I., Boyce R., et al. Reproductive toxicity of denosumab in cynomolgus monkeys // *Reprod. Toxicol.* — 2013. — Vol. 42. — P. 27-40.
14. Dore R.K. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2010. — Vol. 77 (8). — P. 529-536.
15. Fardet L., Petersen I., Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study // *Medicine (Baltimore)*. — 2015. — Vol. 94. — P. e647.
16. Green S.B., Pappas A.L. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2014. — Vol. 71. — P. 2029-2036.
17. Grossman J.M., Gordon R., Ranganath V.K., Det al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62. — P. 1515-1526.
18. Heerdink E.R. Clustering of drug use in the elderly. — Thesis, Utrecht University, The Netherlands. — 1995.
19. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids // *Osteoporos Int.* — 2011. — Vol. 22. — P. 809-16.
20. Stathopoulos I.P., Liakou C.G., Katsalira A., et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation // *Hormones (Athens)*. — 2011. — Vol. 10. — P. 280-291.
21. van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P., Cohen S., Reid D.M., Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 3224-3229.
22. 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. 993-1000.
23. Walsh L.J., Wong C.A., Pringle M., Tattersfield A.E. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study // *BMJ*. — 1996. — Vol. 313. — P. 344-346.

Надійшла до редакції 13.09.2017

MANAGEMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS IN ACCORDANCE WITH RECENT RECOMMENDATIONS OF THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR'2017)

I.Yu. Golovach

Abstract

Glucocorticoid-induced osteoporosis is a metabolic bone disease that develops in the course of treatment with glucocorticoids because of their negative effect on both bone remodeling processes — osteoblast-mediated formation and osteoclast-mediated bone resorption — followed by the development of bone fractures. Bone fractures are diagnosed in more than 10% of patients receiving long-term glucocorticoid therapy, and vertebral fractures are detected in 30-40% of patients with radiological examination. According to the latest guidelines the development of glucocorticoid-induced osteoporosis is considered in cases when glucocorticoids are taken at a dose of ≥ 2.5 mg (in prednisolone equivalent) for 3 months or more. The latest recommendations (released in 2017) of the American College of Rheumatology (ACR) on management and treatment of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis are presented. The basis of management is the stratification of fracture risk in patients who take long-term (more than 6 months) glucocorticoids at a dose of ≥ 7.5 mg/day (in prednisolone equivalent). The primary assessment of the risk of fractures is necessary during the first 6 months from the start of glucocorticoid therapy, subsequent risk reassessments are carried out at different times depending on the initial risk. According to the recommendations, all patients need to optimize the intake of calcium (1000-1200 mg/day) and vitamin D (600-800 IU/day), and also to modify the lifestyle. Antiresorptive treatment with oral bisphosphonates in patients with the high/medium fractures risk is recommended. The use of drugs with a different mechanism of action or intravenous bisphosphonates is recommended depending on the risk of fractures, the clinical situation and the evidence base. The article presents recommendations for patients with glucocorticoid-induced osteoporosis, which vary depending on the age: approaches to the treatment of patients older and younger than 40 years are different.

Keywords: glucocorticoid-induced osteoporosis, recommendations, fracture risk, management, treatment, calcium and vitamin D, mineral density of bone, FRAX.