

# Обзор рекомендаций 2022 Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза: что нового?

Н.В. Торопцова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Торопцова Наталья Владимировна, [torop@irramn.ru](mailto:torop@irramn.ru)  
**Contacts:** Natalia Toroptsova, [torop@irramn.ru](mailto:torop@irramn.ru)

**Поступила** 15.01.2024  
**Принята** 04.03.2024

Глюкокортикоиды (ГК) применяются в медицине с середины XX века, в том числе для лечения различных системных ревматических заболеваний. Однако длительный прием ГК может сопровождаться развитием серьезных неблагоприятных реакций, одной из которых является вторичный остеопороз, приводящий к возникновению низкоэнергетических переломов, что отражается на качестве жизни больных и может вести к увеличению риска смерти. В статье представлен обзор с обсуждением новой редакции клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов 2022 года по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза у взрослых пациентов.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, глюкокортикоидный остеопороз, риск переломов, лечение остеопороза, клинические рекомендации

**Для цитирования:** Торопцова НВ., Насонов ЕЛ. Обзор рекомендаций 2022 Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза: что нового? *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):145–153.

## REVIEW OF 2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) GUIDELINE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS: WHAT'S NEW?

Natalia V. Toroptsova<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

Glucocorticoids (GC) have been used in medicine since the middle of the twentieth century, including for the treatment of various systemic rheumatic diseases. However, long-term use of GC may be accompanied by the development of serious complications, one of which is secondary osteoporosis, leading to low-energy fractures, which affects the quality of life of patients and may lead to an increased risk of death. This article presents an overview with a discussion of the new edition of the guideline of the American College of Rheumatology (ACR) 2022 for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in adult patients.

**Key words:** glucocorticoids, glucocorticoid-induced osteoporosis, fracture risk, osteoporosis treatment, guideline.

**For citation:** Toroptsova NV, Nasonov EL. Review of 2022 American college of rheumatology (ACR) guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: what's new? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):145–153 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-145-153

Глюкокортикоиды (ГК) применяются в медицине с середины XX века, в том числе для лечения различных иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Они оказывают противовоспалительное, иммунодепрессивное, противоаллергическое и другое действие, благодаря чему их использование в клинической практике позволило не только улучшить качество, но и увеличить продолжительность жизни больных. Однако длительный прием ГК может сопровождаться развитием серьезных неблагоприятных реакций, одной из которых является вторичный остеопороз (ОП), приводящий к возникновению низкоэнергетических переломов, что отражается на качестве жизни больных и может вести к увеличению риска смерти. Так, например, по данным Национального банка данных США по ревматическим заболеваниям, переломы являются второй по частоте причиной ухудшения функционального статуса и третьей причиной смертности у больных ревма-

тоидным артритом [1]. Исследование «ГЛЮКОСТ» показало, что в среднем 51% опрошенных пациентов с ИВРЗ принимали ГК; среднесуточная доза в преднизолоновом эквиваленте составила 10 мг, а средняя длительность терапии – 3 года. У пациентов, принимавших пероральные ГК, риск переломов любой локализации был выше в 2,22 раза, а переломов тел позвонков – в 5,04 раза [2]. В более ранних работах было продемонстрировано, что относительный риск переломов зависел как от суточной, так и от кумулятивной дозы ГК, при этом безопасной дозы ГК не существует. Так, например, среди пациентов, получавших суточную дозу ГК  $\geq 30$  мг или чья кумулятивная доза составляла  $>5$  г, относительный риск остеопоротического перелома составлял 3,63: для перелома бедра – 3,13, а для перелома позвонка – 14,42 [3, 4].

Для оценки риска остеопоротических переломов у лиц старше 40 лет используется алгоритм FRAX (Fracture Risk Assessment

Tool), который позволяет оценить 10-летнюю вероятность как переломов 4 основных локализаций, так и отдельно перелома бедра. Создатели FRAX модифицировали подсчет риска переломов у пациентов, получающих длительное лечение ГК, и ввели для них поправочные коэффициенты в зависимости от дозы ГК. Так, при приеме 7,5 мг/сут. и более в пересчете на преднизолон поправочный коэффициент для основных остеопоротических переломов составляет 1,15, а для перелома бедра – 1,2. При этом дозы ГК 2,5–7,5 мг/сут. пересчета не требуют [5]. Для более молодых возрастных групп подсчет риска остеопоротических переломов по алгоритму FRAX не применяется.

В августе 2022 г. Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) одобрила новую версию рекомендаций по ГК ОП, однако в последующем она была доработана в ноябре 2022 г. и июле 2023 г.. Это уже пятая редакция данных клинических рекомендаций [6], а первые были опубликованы еще в 1996 г. Затем они дополнялись в 2001, 2010 и 2017 гг., что было связано с появлением новых техник для оценки риска переломов и новых лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность при первичном и ГК ОП.

Последние клинические рекомендации ACR, как и предыдущие, были разработаны с использованием методологии Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [7] и включают литературный поиск с апреля 2016 по январь 2022 г., лекарственных препараты, которые были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA, Food and Drug Administration) с 2017 г., а также рассматривают вопросы последовательной и комбинированной терапии. Группа экспертов оценила качество доказательств (высокое, среднее, низкое и очень низкое). Виртуальная группа пациентов с ГК ОП также обсудила доказательства вместе с руководителем исследования и представила мнения и предпочтения пациентов для рассмотрения экспертной комиссией. Полученные данные были проанализированы, и экспертная комиссия сформулировала рекомендации, по которым было проведено голосование. Для достижения консенсуса требовалось согласие ≥70% экспертов, участвовавших в голосовании как по направлению (за или против), так и по силе (настоятельной или условной) для каждой рекомендации [8].

Согласно методологии GRADE, настоятельная рекомендация обычно подкрепляется доказательствами средней и высокой степени достоверности, включая рандомизированные контролируемые исследования, а рекомендуемый порядок действий применим ко всем или почти всем пациентам. Кроме того, существует твердая уверенность в том, что польза от вмешательства явно перевешивает вред (или наоборот). В редких случаях настоятельная рекомендация может быть дана при очень низкой степени достоверности, если она считается безвредной, недорогой и не наносящей вреда пациенту. Условная рекомендация подкрепляется доказательствами с меньшей степенью достоверности, имеет неопределенность в отношении баланса пользы и вреда, чувствительна к индивидуальным предпочтениям пациента или предполагает оценку затрат, которые, как ожидается, повлияют на решение. Таким образом, условные рекомендации требуют совместного с пациентом принятия решения [7,8]. Примечательно, что большинство исследований, рассмотренных в этих рекомендациях, имеют более низкое качество, так как полученные доказательства являются

косвенными, поскольку, например, оценка эффективности лекарственных препаратов основана не на снижении риска переломов, а на суррогатном маркере – минеральной плотности кости (МПК), а доступные данные о переломах были получены исключительно или преимущественно из исследований по первичному ОП.

В обновленных рекомендациях экспертная комиссия ACR дополнила положения о стратификации риска переломов, добавив положение об очень высоком риске (табл. 1).

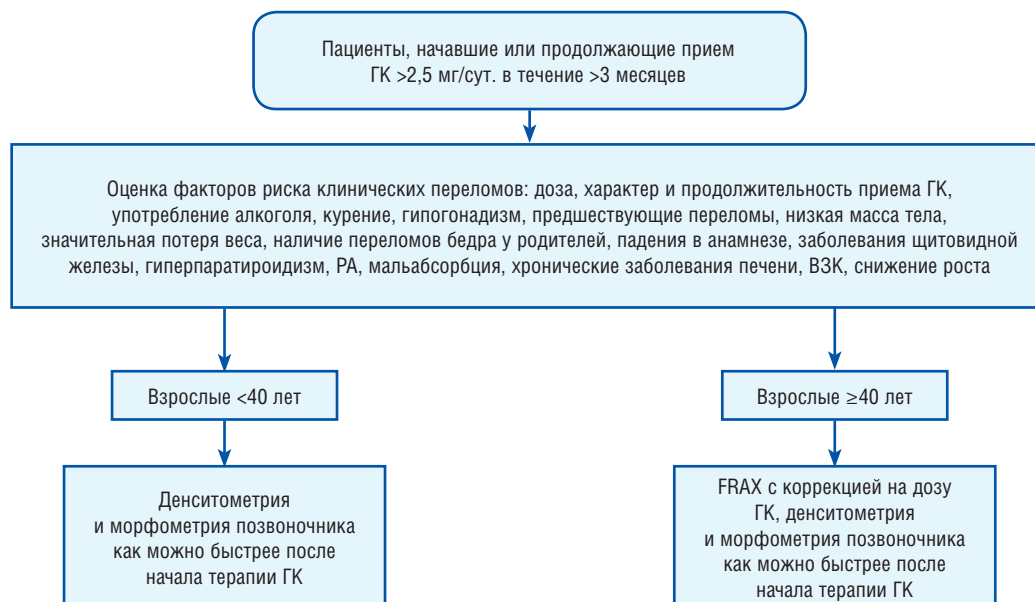
### Обновленные рекомендации по исходной и повторной оценке риска переломов

*Настоятельно рекомендуется* всем взрослым (≥18 лет) пациентам, начавшим или продолжающим прием ГК в дозе ≥2,5 мг/сут. в течение >3 месяцев оценить риск переломов, включая анамнез симптоматических и бессимптомных, выявленных при боковой рентгенографии позвоночника, переломов, подсчет 10-летней вероятности переломов по алгоритму FRAX (только для лиц ≥40 лет) и проведение

**Таблица 1.** Стратификация пациентов, получающих глюкокортикоиды, в зависимости от возраста и риска переломов

Риск перелома	Взрослые люди ≥40 лет	Взрослые люди до 40 лет
Очень высокий	Низкотравматический перелом в анамнезе	Низкотравматический перелом в анамнезе
	<b>или</b>	<b>или</b>
	МПК Т-критерий ≤–3,5 СО	прием ГК ≥30 мг/сут.
	<b>или</b>	<b>или</b>
Высокий	FRAX (скорректированный по дозе ГК) ООП ≥30% или бедра ≥4,5%	кумулятивная доза ГК ≥5 г/год
	<b>или</b>	
	прием ГК ≥30мг/сут. > 30 дней	
	<b>или</b>	
Умеренный	кумулятивная доза ГК ≥ 5 г/год	
	<b>или</b>	
	МПК Т-критерий от –2,5 до >–3,5 СО	–
	<b>или</b>	
Низкий	FRAX (скорректированный по дозе ГК) ООП от 20 до <30% или бедра от 3% до <4,5%	
	<b>или</b>	
	FRAX (скорректированный по дозе ГК) ООП ≥10% и <20% или бедра >1 и <3%	Терапия ГК ≥7,5 мг/день в течение ≥6 месяцев
	<b>или</b>	<b>и</b>
	МПК Т-критерий от –1,0 до >–2,4 СО	МПК Z-критерий <–3 СО
	<b>или</b>	<b>или</b>
		быстрая потеря МПК (наименьшее значимое изменение МПК)
	FRAX (скорректированный по дозе ГК) ООП <10%, бедра ≤1%, МПК >1,0 СО	Нет вышеперечисленных факторов, кроме терапии ГК

**Примечание:** МПК – минеральная плотность кости; СО – стандартное отклонение; FRAX – Fracture Risk Assessment Tool; ГК – глюкокортикоиды; ООП – основные остеопоротические переломы (позвонок, бедренной кости, запястья или плечевой кости)



**Рис. 1.** Первоначальная оценка риска переломов у пациентов, принимающих глюкокортикоиды (ГК) (адаптировано из [6]): РА – ревматоидный артрит; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; FRAX – Fracture Risk Assessment Tool

денситометрического обследования, включая морфометрию позвоночника. Первоначальная оценка должна быть проведена как можно скорее в течение 6 месяцев после начала терапии ГК (рис. 1).

*Настоятельно рекомендуется* для пациентов, продолжающих прием ГК от 2,5 мг/сут. до <7,5 мг/сут. и имевших первоначально низкий риск переломов, которым не назначалась терапия, а также для лиц с умеренным риском переломов, которые решили не начинать терапию ОП (за исключением препаратов кальция и витамина D), проводить повторную оценку риска переломов каждые 1–2 года.

*Настоятельно рекомендуется* для лиц с исходно выявленным умеренным, высоким или очень высоким риском переломов, которые продолжают принимать ГК  $\geq 2,5$  мг/сут. и получают антиостеопоротическую терапию  $\geq 1$  года, проводить повторную оценку риска переломов каждые 1–2 года. Ежегодная оценка МПК до достижения стабильных ее значений может быть предпочтительнее у пациентов с очень высоким риском переломов.

*Настоятельно рекомендуется* взрослым пациентам, прекратившим прием ГК, у которых остается умеренный, высокий или очень высокий риск переломов, продолжать антиостеопоротическую терапию.

Все эти настоятельные рекомендации основаны на положениях надлежащей клинической практики GCP (Good Clinical Practice) и необходимости для клиницистов стратифицировать риск пациентов, начинающих, продолжающих или прекращающих терапию ГК, несмотря на низкую достоверность доказательной базы.

### Инициация лечения глюкокортикоидного остеопороза

*Условно рекомендуется* всем взрослым пациентам, у которых начат или продолжается прием ГК в дозе  $\geq 2,5$  мг/сут. в течение >3 месяцев, оптимизировать рацион питания в соответствии с возрастом и принимать препараты кальция и витамина D в дополнение к изменению образа жизни.

Взрослым рекомендуется принимать с пищей или в виде добавок элементарный кальций в количестве до 1000–1200 мг в день и витамин D в дозе 600–800 МЕ/сут. [9]. Необходимо поддерживать уровень 25(OH)D в сыворотке крови от 30 до 50 нг/мл. Изменения в образе жизни включают отказ от курения, ограничение употребления алкоголя до 2 порций в день, сбалансированное питание, поддержание веса в рекомендуемых пределах и регулярные тренировки с отягощениями.

*Настоятельно рекомендуется* пациентам старше 40 лет с высоким или очень высоким риском переломов лечение антиостеопоротическими препаратами вместо лечения только препаратами кальция и витамина D.

*Настоятельно рекомендуется* пероральный прием бисфосфонатов, который следует предпочесть отсутствию лечения.

*Условно рекомендуется* лицам старше 40 лет с очень высоким риском переломов лечение терипаратидом/абалопаратидом вместо антирезорбтивных препаратов (бисфосфонаты или деносумаб), а пациентам с высоким риском переломов *условно рекомендуется* терипаратид/абалопаратид или деносумаб вместо бисфосфонатов. *Условно рекомендуется* назначать внутривенные или пероральные бисфосфонаты, терипаратид/абалопаратид или деносумаб, которые следует предпочесть лечению ралоксифеном или ромосозумабом.

Данные с высокой степенью достоверности указывают на то, что пероральные бисфосфонаты предотвращают переломы позвоночника при ГК ОП [10], что обуславливает настоятельную рекомендацию их применения. В то же время препараты паратгормона лучше увеличивают МПК через 24 и 36 месяцев и предотвращают переломы позвонков через 36 месяцев [11], поэтому в группе очень высокого риска врачи могут рекомендовать терипаратид/абалопаратид в качестве начального лечения, поскольку их анаболическое действие притупляется у пациентов, ранее получавших бисфосфонаты [12]. Исследования по внутривенной форме бисфосфонатов

и деносуаба при ГК ОП не были направлены на выявление уменьшения числа переломов, в них использовали суррогатную конечную точку — динамику МПК [13, 14]. Доказательства снижения риска переломов при лечении абалопаратидом, деносумабом, ралоксифеном или ромосозумабом были продемонстрированы исследованиями при первичном ОП, но не при ГК ОП, что привело к понижению уровня достоверности до низкого или очень низкого. Однако деносуаб и терипаратид показали лучший эффект по влиянию на МПК, чем бисфосфонаты, и могут быть более предпочтительными для назначения у пациентов с высоким риском переломов [15].

*Условно не рекомендуется* пациентам с высоким и очень высоким риском переломов использовать несколько препаратов одновременно, что связано с отсутствием доказательств преимущества комбинированной терапии при ГК ОП.

*Условно рекомендуется* всем взрослым с умеренным риском переломов предпочесть назначение перораль-

ных или внутривенных бисфосфонатов, терипаратида/абалопаратида или деносуаба отсутствию лечения; также *условно рекомендуется* отказаться от терапии ромосозумабом и ралоксифеном, за исключением тех случаев, когда у пациентов отмечалась непереносимость других антиостеопоротических препаратов, что связано с возникновением возможных неблагоприятных реакций, включая тромбоз, инсульт со смертельным исходом, серьезные сердечно-сосудистые осложнения и смерть.

*Настоятельно не рекомендуется* взрослым пациентам с низким риском переломов назначать бисфосфонаты, терипаратид/абалопаратид, деносуаб, ралоксифен или ромосозумаб. Это положение основано на сомнительности доказательств пользы для профилактики переломов в этой группе пациентов в сочетании с явным потенциальным вредом, который может возникнуть на фоне лечения этими препаратами. Рекомендации по ведению пациентов в зависимости от возраста представлены в таблице 2.

Таблица 2. Дополненные рекомендации по ведению пациентов со средним, высоким и очень высоким риском переломов, принимающих глюкокортикоиды

	Взрослые люди ≥40 лет	Взрослые люди <40 лет
Кальций и витамин D	Оптимизировать потребление кальция (1,000–1,200 мг/сут.) и витамина D (600–800 МЕ/сут.) в соответствии с возрастными нормами потребления. Модифицировать стиль жизни. <i>Условная рекомендация</i>	
Бисфосфонаты	Необходимо назначение лечения ОП у лиц с умеренным, высоким или очень высоким риском перелома. <i>Настоятельная рекомендация</i>	Лечение пероральными или внутривенными бисфосфонатами <sup>†</sup> , терипаратидом/абалопаратидом <sup>§</sup> или деносумабом <sup>§*</sup> у лиц с умеренным или очень высоким риском перелома. <i>Условная рекомендация</i>
Алендронат		
Ризедронат		
Ибандронат		
Золедроновая кислота	Лечение пероральными бисфосфонатами предпочтительнее отсутствия лечения из-за снижения риска переломов на фоне их приема при ГК ОП. <i>Настоятельная рекомендация</i>	
	Лечение внутривенными бисфосфонатами, ромосозумабом или ралоксифеном предпочтительнее отсутствия лечения у лиц с высоким и очень высоким риском. <i>Условная рекомендация</i>	
Препараты ПТГ	Лечение терипаратидом/абалопаратидом предпочтительнее применения антирезорбтивных препаратов у лиц с высоким и очень высоким риском. <i>Условная рекомендация</i>	
Терипаратид/абалопаратид		
Анти-RANKL	Лечение деносумабом или терипаратидом/абалопаратидом предпочтительнее применения пероральных и внутривенных бисфосфонатов у лиц с высоким риском. <i>Условная рекомендация</i>	
Деносуаб	Лечение бисфосфонатами, деносумабом или терипаратидом/абалопаратидом может назначаться в произвольном порядке у лиц с умеренным риском. <i>Условная рекомендация</i>	

	Взрослые люди $\geq 40$ лет	Взрослые люди $< 40$ лет
<b>СМЭР</b> Ралоксифен	Лечение внутривенными бисфосфонатами, ромосозумабом или ралоксифеном предпочтительнее отсутствия лечения у лиц с высоким и очень высоким риском. <b>Условная рекомендация</b>	Рекомендуется отказаться от ралоксифена из-за риска ВТЭ и инсульта со смертельным исходом или ромосозумаба из-за неопределенного вреда, связанного с увеличением частоты инфаркта миокарда, инсульта и смерти. <b>Условная рекомендация</b>
<b>Анти-склеростин</b> Ромосозумаб	За исключением пациентов с непереносимостью других препаратов, рекомендуется отказаться от ралоксифена из-за риска ВТЭ и инсульта со смертельным исходом или ромосозумаба из-за неопределенного вреда, связанного с увеличением частоты инфаркта миокарда, инсульта и смерти. <b>Условная рекомендация</b>	

**Примечание:** ОП – остеопороз; ГК ОП – глюкокортикоидный остеопороз; ПТГ – паратиреоидный гормон; RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора NF- $\kappa$ B (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand); СМЭР – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; <sup>†</sup> – применять с осторожностью у пациенток, которые могут забеременеть, из-за более высокой активности и более длительного периода полувыведения в костях плода; <sup>§</sup> – избегать применения у молодых людей с открытыми пластинами роста; <sup>†</sup> – применять с осторожностью у пациенток детородного возраста из-за потенциального вреда для плода, избегать беременности в течение 5 месяцев после последней дозы

### Рекомендации для особых групп пациентов, начинающих длительную терапию глюкокортикоидами, с очень высоким риском перелома

*Условно рекомендуется* для пациентов 40 лет и старше с очень высоким риском перелома вследствие применения одного и более курсов высокодозной терапии ГК (средняя доза  $\geq 30$  мг по преднизолону ежедневно в течение  $\geq 30$  дней), а также при кумулятивной дозе ГК  $\geq 5$  г течение 1 года лечение терипаратидом/абалопаратидом вместо антирезорбтивных средств независимо от показателя FRAX или МПК.

*Настоятельно рекомендуется* пероральный прием бисфосфонатов вместо отсутствия лечения и *условно рекомендуются* внутривенные бисфосфонаты, деносумаб, ралоксифен или ромосозумаб вместо отсутствия лечения.

*Условно рекомендуется* для пациентов моложе 40 лет, получающих один и более курс высокодозной ГК-терапии (средняя доза  $\geq 30$  мг по преднизолону ежедневно в течение  $\geq 30$  дней), а также при кумулятивной дозе ГК  $\geq 5$  г в течение 1 года лечение пероральными или внутривенными бисфосфонатами, терипаратидом/абалопаратидом или деносумабом.

В этой более молодой популяции препараты паратгормона и ромосозумаба следует применять только у взрослых с закрытыми пластинками роста. Деносумаб следует применять с осторожностью у пациентов с открытыми пластинками роста. Для пациенток, которые могут забеременеть, при умеренном или высоком риске перелома условно рекомендуется лечение пероральными или внутривенными бисфосфонатами, деносумабом или препаратами паратгормона. Антиостеопоротическая терапия не противопоказана пациенткам, которые могут забеременеть, но должна применяться при эффективной контрацепции, если они сексуально активны. Бисфосфонаты связываются со скелетом плода, как показано на моделях на животных, и имеют длительный период полураспада в костях взрослого человека с неясными неблагоприятными реакциями для скелета плода [16]. Ризедронат и ибандронат имеют более короткий период полувыведения из скелета среди всех бисфосфонатов и могут быть предпочтительны в этих

условиях. Деносумаб может нанести вред плоду и противопоказан при беременности. Следует избегать беременности в течение 5 месяцев после его последней дозы.

*Условно рекомендуется* для взрослых после трансплантации солидных органов и с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\geq 35$  мл/мин, которые продолжают длительное лечение ГК, лечение бисфосфонатами, деносумабом, терипаратидом/абалопаратидом или ралоксифеном, исходя из индивидуальных факторов пациента, что предпочтительнее отсутствия лечения. *Условно не рекомендуется* у таких пациентов использовать ромосозумаб из-за потенциального вреда для этой популяции больных.

Эта группа пациентов независимо от показателей МПК обычно считается подверженной повышенному риску переломов, связанному с трансплантацией солидных органов и приемом иммунодепрессантов. Общая достоверность доказательств эффективности лечения в этой популяции невелика, и при выборе препарата необходимо учитывать имеющиеся у пациента многочисленные потенциально влияющие индивидуальные факторы.

*Условно рекомендуется* взрослым реципиентам почечного трансплантата, длительно получающим ГК, провести экспертизу на наличие метаболических заболеваний костей, связанных с хронической болезнью почек (ХБП) с нарушением минерального обмена. У пациентов с ХБП IV и V стадий почечная остеодистрофия, включая адинамическую костную болезнь, остеопороз, кистозно-фиброзный остеоит и смешанную уремическую остеодистрофию, встречается почти повсеместно [17]. Для исключения почечной остеодистрофии необходимо провести дополнительные обследования (определение уровня специфической костной щелочной фосфатазы и интактного паратгормона в сыворотке крови, биопсия кости). Как правило, не следует назначать бисфосфонаты, если рСКФ  $< 35$  мл/мин. После исключения почечной остеодистрофии и гиперпаратиреоза коррекция дозы при назначении деносумаба, терипаратида/абалопаратида или ромосозумаба не требуется. Однако, если рСКФ  $< 30$  мл/мин, деносумаб не противопоказан, но вызывает длительную и более тяжелую гипопальцемию [18]. Комиссия экспертов ACR рекомендовала

пациентам без гиперпаратиреоза при рСКФ  $\geq 30$  мл/мин принимать витамин D3 (холекальциферол) или витамин D2 (эргокальциферол) вместо активных метаболитов витамина D (кальцитриол, парикальцитол или доксеркальциферол). Пациентам с СКФ  $< 30$  мл/мин могут потребоваться активные метаболиты витамина D для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови.

### Рекомендации по ведению пациентов в случае неэффективности первоначально назначенного лечения

*Условно рекомендуется* взрослым, продолжающим лечение ГК, у которых был остеопоротический перелом через 12 месяцев и более от начала антиостеопоротической терапии или у которых наблюдалась значительная потеря МПК (например, превышающая наименьшее значимое изменение конкретного денситометра) после 1–2 лет лечения предпочесть переключение на другой класс антиостеопоротических препаратов продолжения той же терапии.

Так, если пероральный бисфосфонат является первым препаратом, назначенным по поводу ОП и есть подозрение на неоптимальную приверженность или плохую абсорбцию, основываясь на доказательствах низкой достоверности, условно рекомендуется лечение внутривенными бисфосфонатами, деносуабом, ромосозумабом или препаратами паратгормона. Однако следует отметить, что использование терипаратида после длительного лечения бисфосфонатами ослабляет анаболический отклик, но все же увеличивает МПК [19–21]. Если деносуаб является первым средством, переход на терипаратид может привести к потере МПК в течение 6–18 месяцев, и поэтому такое последовательное назначение не рекомендуется, однако лечение терипаратидом, за которым следует деносуаб, приводит к постоянному увеличению МПК [22, 23].

### Рекомендации по лечению остеопороза после прекращения приема глюкокортикоидов

*Настоятельно рекомендуется* для взрослых, получающих антиостеопоротическую терапию и прекративших прием ГК, при отсутствии новых хрупких переломов и МПК  $\geq -2,5$  СО отменить текущую терапию ОП и продолжить прием препаратов кальция и витамина D. Однако *настоятельно рекомендуется* последовательная терапия после

прекращения лечения деносуабом, терипаратидом и ромосозумабом (рис. 2) Эта рекомендация основана на доказательствах с низкой степенью достоверности и на балансе между пользой и вредом от продолжительного лечения антиостеопоротическими препаратами. Прекращение приема деносуаба может быть связано с увеличением частоты переломов позвонков [24], которые можно предотвратить, если начать прием бисфосфонатов через 6–7 месяцев после последнего его введения [25–27]. Значительная потеря костной массы может произойти после прекращения приема терипаратида, хотя эффективность против переломов может сохраняться еще в течение 18 месяцев, поэтому рекомендуется перевод на антирезорбтивную терапию [28]. После отмены ромосозумаба, применение которого ограничено в настоящее время 12 месяцами, может последовать лечение деносуабом или бисфосфонатами [29].

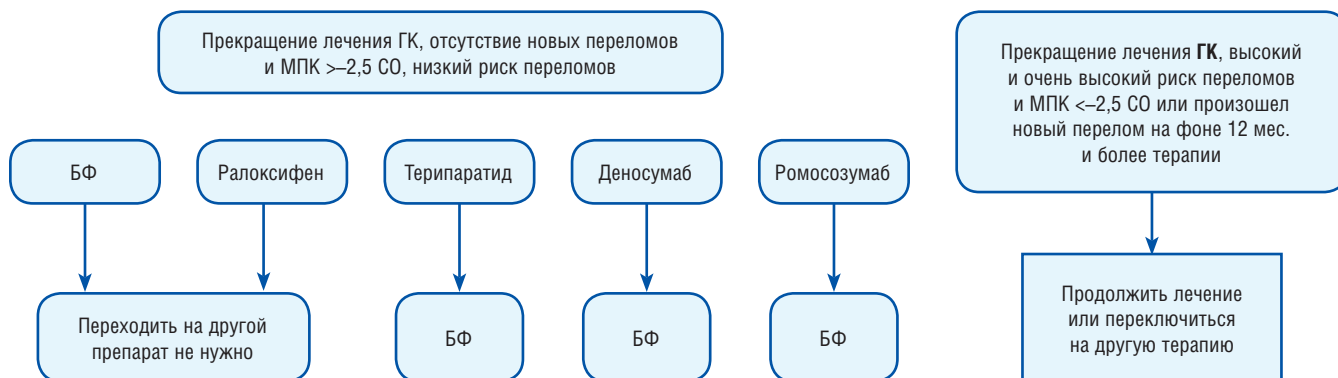
*Условно рекомендуется* пациентам старше 40 лет, которые прекращают терапию ГК и продолжают подвергаться высокому риску перелома (МПК  $\leq -2,5$  СО или хрупкие переломы в анамнезе, произошедшие после  $\geq 12$  месяцев терапии), продолжать текущую терапию или перейти на другой класс антиостеопоротических препаратов.

*Настоятельно рекомендуется* продолжающим прием ГК пациентам старше 40 лет, которые прекращают прием деносуаба, начать лечение бисфосфонатами.

Точные сроки, доза и продолжительность применения бисфосфонатов после прекращения приема деносуаба все еще изучаются, но лечение в течение как минимум 1 года пероральными или от 1 до 2 лет внутривенными бисфосфонатами представляется целесообразным, пока не будут доступны дополнительные данные [26, 30].

*Условно рекомендуется* для пациентов старше 40 лет, прекративших прием ГК, которые завершили курс лечения терипаратидом/абалопаратидом, перевод на бисфосфонаты, что предпочтительнее по сравнению с отсутствием приема антиостеопоротических препаратов.

Так, прекращение приема препаратов паратгормона может привести к постепенной потере костной массы, набранной в течение 12–18 месяцев, что может быть предотвращено назначением бисфосфонатов или деносуаба [31]. Если после прекращения терапии терипаратидом пациент последовательно перешел на лечение деносуабом, то по завершении его введения следует начать прием бисфосфонатов.



**Рис. 2.** Рекомендации по лечению остеопороза при прекращении приема глюкокортикоидов (ГК) (адаптировано из [6]): МПК – минеральная плотность костей; СО – стандартное отклонение; БФ – бисфосфонаты

## Обсуждение

Появление новой версии рекомендаций ACR по профилактике и лечению ГК ОП обусловлено несколькими объективными причинами. Во-первых, во многих международных рекомендациях появилась новая градация риска переломов — очень высокий риск, — что побудило авторов сделать попытку в соответствии с этим стратифицировать пациентов, начинающих или продолжающих длительный прием ГК. В группу очень высокого риска переломов были включены лица, имевшие остеопоротический перелом в анамнезе, или МПК по Т-критерию  $\leq -3.5$  СО или FRAX (скорректированный по дозе ГК) ООП  $\geq 30\%$  или бедра  $\geq 4,5\%$  (для пациентов 40 лет и старше), или прием ГК  $\geq 30$  мг/сут. более 30 дней, или кумулятивную дозу ГК  $\geq 5$  г/год. Кроме того, изменились критерии и для других групп риска для пациентов старше 40 лет. Например, во все группы были добавлены показатели МПК, при этом при умеренном риске перелома МПК должна соответствовать остеопении. Эти точки отсечения были использованы для стратификации риска в вопросах PICO (Patient/Intervention/Comparator/Outcomes). За каждое положение проголосовали более 70% экспертов.

Во-вторых, появились новые лекарственные препараты для лечения ОП. В-третьих, широко обсуждаются вопросы назначения анаболических препаратов как лекарственных средств первого выбора у пациентов с очень высоким риском перелома. В-четвертых, в связи с тем, что одни препараты имеют ограниченный срок применения (терипаратид, ромосозумаб), другие при длительном применении могут увеличивать риск неблагоприятных реакций (бисфосфонаты, деносумаб), а третьи после отмены приводят к увеличению риска переломов позвонков (деносумаб) или потери МПК (терипаратид, деносумаб), рассматриваются вопросы о последовательной терапии у пациентов с ОП.

Для взрослых старше 40 лет комиссия проголосовала за то, чтобы предоставить клиницистам возможность выбирать терапию ОП на основе конкретных сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента, значений МПК, наличия переломов в анамнезе и других характеристик, а не ранжировать рекомендации по лечению. Данные по профилактике переломов при ГК ОП в настоящее время ограничены, доказательства получены только при пероральном приеме бисфосфонатов и лечении терипаратидом [32]. Анаболические препараты могут быть предпочтительны при инициации лечения для лиц с очень высоким риском переломов с учетом динамики МПК и преимуществ в профилактике переломов позвонков по сравнению с антирезорбтивными препаратами у женщин в постменопаузе. Следует отметить, что абалопаратид и ромосозумаб не одобрены в США для профилактики и лечения ГК ОП, хотя они и фигурируют в данных рекомендациях. В России абалопаратид не зарегистрирован, а у ромосозумаба так же, как и во всем мире, показанием для назначения является постменопаузальный остеопороз.

Ограничением обсуждаемых рекомендаций является отсутствие данных о переломах в клинических испытаниях, специфичных для ГК ОП. Поэтому были проанализированы результаты клинических исследований в общей популяции пациентов с ОП, когда данные по ГК ОП были недоступны. Это внесло снижение достоверности доказательств и неточность в оценку преимуществ лечения

в популяции с ГК ОП, из-за чего большинство представленных рекомендаций являются условными.

Как и в рекомендациях ACR 2017 года, остается деление пациентов по возрастному принципу — старше и моложе 40 лет. В то же время алгоритм FRAX для подсчета риска перелома не может применяться у женщин в пременопаузе, так как разработан для женщин в постменопаузе, что связано со сбором эпидемиологических данных по переломам, лежащих в его основе [33]. Поэтому целесообразно риск переломов у женщин в пременопаузе, имеющих потенциал деторождения, оценивать, как предложено в данных рекомендациях для пациенток моложе 40 лет.

В России используется оценка риска переломов по возраст-зависимой кривой, рассчитанной по алгоритму FRAX, разработанному для нашей страны на основании российских эпидемиологических данных по низкоэнергетическим переломам. Поэтому необходимо разработать свои критерии очень высокого риска перелома, которые будут использовать наши клиницисты в своей практической деятельности.

Данных о лечении ГК ОП у молодых пациентов пока недостаточно, поэтому уровень доказательной базы варьирует от низкого до очень низкого, а рекомендации носят условный характер. В настоящее время сохраняется необходимость проведения дальнейших исследований по изучению противопереломного действия антиостеопоротических препаратов у этой категории больных.

Зарегистрированными в России препаратами для лечения ГК ОП являются алендронат, золедроновая кислота, деносумаб и терипаратид, а также активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол). Следует заметить, что в рассматриваемых рекомендациях среди лекарственных средств для лечения ГК ОП активные метаболиты витамина D упоминаются лишь в связи с ХБП IV и V стадий. В то же время метаанализ рандомизированных клинических исследований при ГК ОП, в который вошли также исследования у пациентов с ревматическими заболеваниями, продемонстрировал, что они более эффективно предотвращали потери МПК и уменьшали риск переломов позвонков по сравнению не только с плацебо или отсутствием лечения, но и с нативным витамином D или монотерапией препаратами кальция [34]. В Российских клинических рекомендациях относительными показаниями для назначения активных метаболитов витамина D являются ХБП с СКФ менее 60 мл/мин (ХБП III–V стадий); возраст старше 65 лет, высокий риск падений у пожилых пациентов; прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D (в том числе ГК) и отсутствие достаточного эффекта от лечения антирезорбтивным препаратом в сочетании с нативными формами витамина D [35].

Как и в рекомендациях 2017 г., эксперты ACR рекомендуют постоянный прием небольшой дозы витамина D (600–800 МЕ), согласно отчету Института медицины США [9], однако в нашей стране для лечения ОП применяется более высокая доза нативного витамина D (холекальциферола), которая должна составлять не менее 800–1000 МЕ, а при приеме антиостеопоротических препаратов может быть увеличена до 2000 МЕ/сут. [36].

## Заключение

Таким образом, пациентам, которым назначено длительное лечение ГК, требуется как можно более ранняя оценка риска низкоэнергетических переломов, а при

выявлении очень высокого, высокого или среднего риска — назначение антиостеопоротической терапии. Пациенты должны находиться под диспансерным наблюдением для мониторинга эффективности проводимой терапии и при необходимости своевременно переводиться на другой препарат. При наличии очень высокого риска перелома следует рассмотреть вопрос о назначении в качестве препарата первого выбора терипаратида с последующим переходом на антирезорбтивный препарат. Отмена ГК дает возможность прекратить патогенетическое лечение ОП, однако следует продолжить прием препаратов кальция и витамина D, при этом ежегодно контролировать риск переломов по FRAX, МПК и проводить морфометрию позвоночника для исключения «немых» переломов позвонков. У пожилых пациентов с высоким и очень высоким риском переломов следует продолжать антиостеопоротическое лечение, так как у них выходят на первый план механизмы потери костной ткани, связанные с процессом старения.

Представленные ACR рекомендации по ГК ОП содержат обновленные данные по выявлению и ведению пациентов, начавших длительную терапию ГК, которые могут клиницистам выбрать оптимальную схему лечения.

В то же время необходимы дальнейшие исследования для подтверждения риска переломов у молодых пациентов, у которых не применим FRAX, а также для выработки наилучших схем и оптимальной продолжительности терапии при ГК ОП.

#### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):885-906. doi: 10.1016/j.berh.2007.06.002
2. Баранова ИА, Ершова ОБ, Анаев ЭХ, Анохина ТН, Аношенкова ОН, Батын СЗ, и др. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета по данным опроса больных хроническими воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования российской ассоциации по остеопорозу ГЛЮКОСТ. *Остеопороз и остеопатия*. 2014;17(3):9-14. [Baranova IA, Ershova OB, Anaev EK, Anikhina TN, Anoshenkova ON, Batyn SZ, et al. Prevalence and risk factors of low-energy skeletal fractures in patients with chronic inflammatory diseases. The results of a multicenter study of the Russian Association on Osteoporosis GLUKOST. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2014;17(3):9-14 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo201439-14
3. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: Relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1383-1389. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383
4. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):208-214. doi: 10.1002/art.22294
5. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis Int*. 2011; 22:809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7
6. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(12):2405-2419. doi: 10.1002/acr.25240
7. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-735. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
9. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-58. doi: 10.1210/jc.2010-2704
10. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2
11. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028-2039. doi: 10.1056/NEJMoa071408
12. Chandran M. The why and how of sequential and combination therapy in osteoporosis. A review of the current evidence. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(5):724-738. doi: 10.20945/2359-3997000000564
13. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, 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):1253-1263. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6
14. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):445-454. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30075-5
15. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, 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):3346-3355. doi: 10.1002/art.24879
16. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology*. 1999;60(2):68-73. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199908)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H
17. Moe S, Drücke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69(11):1945-1953. doi: 10.1038/sj.ki.5000414
18. Hiramatsu R, Ubara Y, Sawai A. Hypocalcemia and bone mineral changes in hemodialysis patients with low bone mass treatment.

- ed with denosumab: A 2-year observational study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1900-1907. doi: 10.1093/ndt/gfaa359
19. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, et al.; EUROFORS Investigators. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):852-860. doi: 10.1210/jc.2007-0711
  20. Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D, Wermers RA, Wan X, Krohn KD, et al. Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1328-1336. doi: 10.1002/jbmr.1853
  21. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res*. 2004;19:745-751. doi: 10.1359/JBMR.040117
  22. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): Extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1147-1155. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5
  23. Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: Combination and sequential approaches. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:385-395. doi: 10.1007/s11914-014-0237-9
  24. Cosman F, Huang S, McDermott M, Cummings SR. Multiple vertebral fractures after denosumab discontinuation: FREEDOM and FREEDOM extension trials additional post hoc analyses. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2112-2120. doi: 10.1002/jbmr.4705
  25. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221
  26. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, et al. Bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e255-e264. doi: 10.1210/clinem/dgz095
  27. Tutaworn T, Nieves JW, Wang Z, Levin JE, Yoo JE, Lane JM. Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risendronate: A retrospective study. *Osteoporos Int*. 2023;34(3):573-584. doi: 10.1007/s00198-022-06648-9
  28. Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, Lee H. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone*. 2017;98:54-58. doi: 10.1016/j.bone.2017.03.006
  29. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, Leder BZ, Lewiecki EM, Miyauchi A, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: The importance of treatment sequence. *Osteoporos Int*. 2022;33(6):1243-1256. doi: 10.1007/s00198-021-06174-0
  30. Solling AS, Harslof T, Langdahl B. Treatment with zoledronate subsequent to denosumab in osteoporosis: A 2-year randomized study. *J Bone Miner Res*. 2021;36:1245-1254. doi: 10.1002/jbmr.4305
  31. Napoli N, Langdahl BL, Ljunggren Ö, Lespessailles E, Kapetanios G, Kocjan T, et al. Effects of teriparatide in patients with osteoporosis in clinical practice: 42-month results during and after discontinuation of treatment from the European Extended Forsteo® Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int*. 2018;103(4):359-371. doi: 10.1007/s00223-018-0437-x
  32. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: A network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(6):1989-1998. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4
  33. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(Suppl 2):407-413. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y
  34. de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: A review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int*. 2004;15(8):589-602. doi: 10.1007/s00198-004-1614-5
  35. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47. [Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteol2930
  36. Лесняк ОМ (ред.). Остеопороз; 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. [Lesnyak OM (ed.). Osteoporosis; 2nd edition, revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (In Russ.)].

Торопцова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>