

Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза

Торопцова Н.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова;
torop@iramn.ru

Contact: Natalia Toroptsova;
torop@iramn.ru

Поступила 12.02.18

Глюкокортикоиды (ГК) играют важную роль в лечении многих воспалительных заболеваний благодаря их противовоспалительной и иммуномодулирующей активности и используются во многих областях медицины. Несмотря на наличие клинических преимуществ при применении ГК у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, длительный прием этих препаратов, особенно пероральный, часто вызывает развитие серьезных осложнений, таких как потеря костной массы и переломы. Настоящая статья посвящена обзору последних клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза, которые были опубликованы в 2017 г. Представлены комментарии с учетом российских рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза.

Ключевые слова: клинические рекомендации; остеопороз; глюкокортикоиды; глюкокортикоидный остеопороз; риск перелома; лечение глюкокортикоидного остеопороза.

Для ссылки: Торопцова НВ. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):144-151.

REVIEW OF AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) CLINICAL GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS Toroptsova N.V.

Glucocorticoids (GCs) play an important role in treating many inflammatory diseases due to their anti-inflammatory and immunomodulatory activities and are used in many fields of medicine. Despite their clinical benefits of GCs used to treat patients with chronic inflammatory diseases, prolonged administration of these medications, especially oral ones, frequently causes serious complications, such as bone loss and fractures. The present paper reviews the latest American College of Rheumatology clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, which were published in 2017. It provides comments, by taking into account the Russian guidelines on the diagnosis, prevention, and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.

Keywords: clinical guidelines; osteoporosis; glucocorticoids; glucocorticoid-induced osteoporosis; fracture risk; treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.

For reference: Toroptsova NV. Review of American College of Rheumatology (ACR) clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):144-151 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151

В 1949 г. P.S. Hench и соавт. [1] представили данные, касающиеся первого применения глюкокортикоидов (ГК) при ревматоидном артрите (РА). Несмотря на большие достижения в лечении РА, связанные с разработкой новых методов ранней диагностики и внедрением широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов, ГК по-прежнему являются важнейшим компонентом фармакотерапии этого заболевания в реальной клинической практике. По данным эпидемиологических исследований и национальных регистров, в разные периоды болезни ГК назначались 40–80% пациентов с РА [2–4].

Сегодня ГК играют важную роль в лечении многих воспалительных заболеваний благодаря их противовоспалительной и иммуномодулирующей активности и используются во многих областях медицины. При метаанализе проспективных популяционных

исследований, проведенных в разных странах мира, доля лиц, когда-либо в течение жизни принимавших пероральные ГК, в 30 лет составляла 3%, достигая 5,2% к возрасту 80 лет [5]. ГК часто назначаются на длительный срок. Так, по данным L. Fardet и соавт. [6], в популяции США доля таких пациентов составляет 1%. В Великобритании доля лиц, длительно лечившихся ГК, была в 2 раза меньше и составила 0,5%, однако она увеличивалась с возрастом и достигла уровня 1,7% среди женщин старше 55 лет и 2,5% среди лиц в возрасте 70–79 лет [7]. Популяционных данных о применении ГК в России в настоящее время нет. По данным российского многоцентрового исследования ГЛЮКОСТ, в котором приняли участие 3021 человек из 640 населенных пунктов России, наблюдавшихся по поводу различных хронических воспалительных заболеваний у одного из специалистов: ревматолога, пульмонолога, неф-

ролога или гастроэнтеролога – 48,7% пациентов принимали пероральные ГК когда-либо в течение 3 мес и более (медиана 4 года) в суточной дозе от 1,25 до 90 мг (в пересчете на преднизолон) [8].

Несмотря на наличие клинических преимуществ при применении ГК у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, длительный прием этих препаратов, особенно пероральный, часто вызывает развитие серьезных неблагоприятных реакций (НР). Одним из осложнений терапии ГК является потеря костной массы и сопутствующие этому переломы [9]. Переломы костей скелета имеют различную локализацию, однако наиболее высокий риск отмечался для переломов позвонков, которые, как правило, протекают бессимптомно [10]. Увеличение риска переломов на фоне длительного приема ГК регистрировалось во всех возрастных группах и было одинаковым у мужчин и женщин [5]. При этом более 10% пациентов имели клинически манифестные переломы позвонков в анамнезе, а еще у 30–40% лиц были выявлены деформации позвонков при рентгенологическом исследовании [11, 12]. Существует взаимосвязь между суточной дозой пероральных ГК и риском переломов: относительный риск (ОР) перелома позвонков по сравнению с контролем при дозе <2,5 мг/сут составил 1,55 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–2,01], при дозе 2,5–7,5 мг/сут – 2,59 (95% ДИ 2,16–3,10), а при дозе ≥7,5 мг/сут – 5,18 (95% ДИ 4,25–6,31), для перелома проксимального отдела бедра – 0,99 (95% ДИ 0,82–1,2); 1,77 (95% ДИ 1,55–2,02); 2,27 (95% ДИ 1,94–2,66) соответственно [10, 13]. Риск переломов повышается при ежедневном приеме высоких доз, а также при высоких кумулятивных дозах ГК.

Наибольшие потери костной массы наблюдаются в первые 3–6 мес лечения ГК, после чего ее снижение происходит более медленно, но оно продолжается в течение всего периода гормональной терапии [14]. У детей прием ГК приводит к нарушению процессов формирования, роста и прочности кости, что не дает возможности достичь пика костной массы во взрослом возрасте. Увеличение средней ежедневной дозы ГК на каждые 0,5 мг/кг ассоциировалось с двукратным увеличением риска переломов позвонков [15, 16].

Лечение ГК – потенциально обратимый фактор риска (ФР) остеопороза (ОП): при их отмене минеральная плотность кости (МПК) может спонтанно увеличиваться, а риск переломов – снижаться, однако даже после отмены он остается более высоким, чем в популяции [10, 14, 17].

В настоящее время существуют калькуляторы для оценки риска остеопоротических переломов, в которые включен вопрос по приему ГК как одному из наиболее значимых ФР их возникновения. Однако эти калькуляторы могут недооценивать риск переломов у пациентов, получающих ГК длительно и/или в очень высоких дозах. На сегодняшний день отсутствуют инструменты для прогнозирования переломов у детей и взрослых моложе 40 лет. В то же время данные наблюдательных исследований демонстрируют существенный риск клинически манифестных переломов позвонков среди женщин в пременопаузе в возрасте 30 лет и старше, получавших очень высокие дозы ГК [18–20].

Многие врачебные ассоциации считают ОП на фоне лечения ГК значимой проблемой для общества и создают рекомендации по его профилактике и лечению; в то же время многие пациенты, принимающие ГК, никогда не

получали лечение для предотвращения переломов. По данным российского исследования ГЛЮКОСТ, терапия ОП пациентам, получавшим ГК в среднем 5 лет, была назначена лишь в 35,4% случаев, а принимали препараты только 29,1% больных. Из анкетированных лиц, имевших в анамнезе низкоэнергетические переломы, лечение было назначено только 59%, а реально его принимали 43% пациентов [21].

Настоящая статья посвящена обзору последних клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного ОП (ГК-ОП), которые были опубликованы в 2017 г. [22]. Первые рекомендации по ГК-ОП появились в 1996 г., а затем они дополнялись в 2001 и 2010 гг. Настоящие клинические рекомендации ACR разработаны с использованием методологии Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) и включают лекарственные препараты, которые были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) до 2015 г. Рекомендации делятся на настоятельные и условные. Настоятельная рекомендация означает, что группа разработчиков выразила уверенность в том, что положительные последствия рекомендации превышают нежелательные эффекты, поэтому ее будут применять ко всем или почти всем пациентам, и только небольшая доля больных не захотят следовать рекомендации. Условная рекомендация означает, что группа разработчиков полагала, что положительные последствия этих рекомендаций, вероятно, перевешивают нежелательные эффекты, поэтому рекомендации будут применяться к большинству пациентов, но некоторые могут не захотеть следовать им [22].

Данные рекомендации были разработаны для детей и взрослых, принимающих ГК (преднизолон в дозе >2,5 мг/сут в течение ≥3 мес), включая пациентов, перенесших трансплантацию органов, женщин детородного возраста и людей, получающих ГК в очень высокой дозе. Они не предназначены для больных, применяющих ингаляционные ГК, и лиц со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин.

Градации риска переломов у больных, получающих глюкокортикоиды

В рекомендациях сформулированы градации абсолютного риска переломов для пациентов моложе 40 лет и в возрасте 40 лет и старше, которые уже получают или будут длительно получать ГК (табл. 1). Для пациентов 40 лет и старше учитываются МПК, наличие переломов в анамнезе и рассчитывается 10-летняя вероятность как остеопоротических переломов основных локализаций, так и только бедра по алгоритму FRAX® (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>), при этом рекомендуется использовать коэффициенты пересчета в зависимости от дозы ГК. Например, если пациент принимает ГК >7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон, то поправочный коэффициент для основных остеопоротических переломов составляет 1,15, а для перелома бедра – 1,2. Дозы ГК от 2,5 до 7,5 мг/сут пересчета не требуют [23].

Для детей и лиц моложе 40 лет в настоящее время нет калькуляторов для оценки абсолютного риска переломов, поэтому только пациентов с низкоэнергетическим переломом в анамнезе принято относить к группе высокого риска. Разработчики данных рекомендаций предложили отно-

Таблица 1 Градации риска переломов в зависимости от возраста у взрослых больных, получающих ГК (адаптировано из [22])

Риск перелома	Взрослые 40 лет и старше	Взрослые моложе 40 лет
Высокий	Предшествующий остеопоротический перелом(ы) Т-критерий <-2,5 СО в позвоночнике или бедре у мужчин 50 лет и старше и женщин в постменопаузе 10-летний риск основных остеопоротических переломов (алгоритм FRAX) ≥20% 10-летний риск перелома бедра (алгоритм FRAX) ≥3%	Предшествующий остеопоротический перелом(ы)
Умеренный	10-летний риск основных остеопоротических переломов (алгоритм FRAX) 10–19% 10-летний риск перелома бедра (алгоритм FRAX) >1%, но <3%	МПК в поясничном отделе позвоночника или проксимальном отделе бедра по Z-критерию <-3 СО или быстрая потеря МПК в течение 1 года (≥10%) и терапия ГК ≥7,5 мг/сут в течение ≥6 мес
Низкий	10-летний риск основных остеопоротических переломов (алгоритм FRAX) <10% 10-летний риск перелома бедра (алгоритм FRAX) ≤1%	Нет вышеперечисленных факторов, кроме терапии ГК

силь пациентов моложе 40 лет к группе умеренного риска, если они будут продолжать лечение ГК в дозе >7,5 мг/сут в течение 6 мес и имеют либо снижение МПК в бедре или позвоночнике по Z-критерию <-3 стандартных отклонений (СО), либо быструю потерю МПК (на 10% и более) на фоне приема ГК в течение 1 года.

Рекомендации по исходной и повторной оценке риска переломов

Исходная оценка риска переломов включает в себя получение детальной информации об использовании ГК (доза, продолжительность, форма введения), выявление ФР падений, переломов, немощности и других ФР ОП (недостаточное питание или синдром мальабсорбции, значительная потеря массы тела или низкая масса тела, гипотоназия, вторичный гиперпаратиреоз, заболевание щитовидной железы, семейный анамнез перелома шейки бедра, потребление алкоголя, курение), а также наличия

сопутствующих заболеваний. Кроме того, проводится физикальный осмотр: измерение массы тела и роста, тестирование силы мышц, выявление признаков недиагностированных переломов позвонков (болезненность позвоночника при пальпации, деформации позвоночника, уменьшение расстояния между нижними ребрами и подвздошными костями).

Для лиц 40 лет и старше необходимо оценить абсолютный риск переломов по FRAX с поправкой на дозу ГК и включением данных МПК бедра, если денситометрия доступна, или без показателей МПК при невозможности ее проведения. Оценка 10-летней вероятности перелома должна проводиться в течение первых 6 мес от начала терапии ГК (см. рисунок).

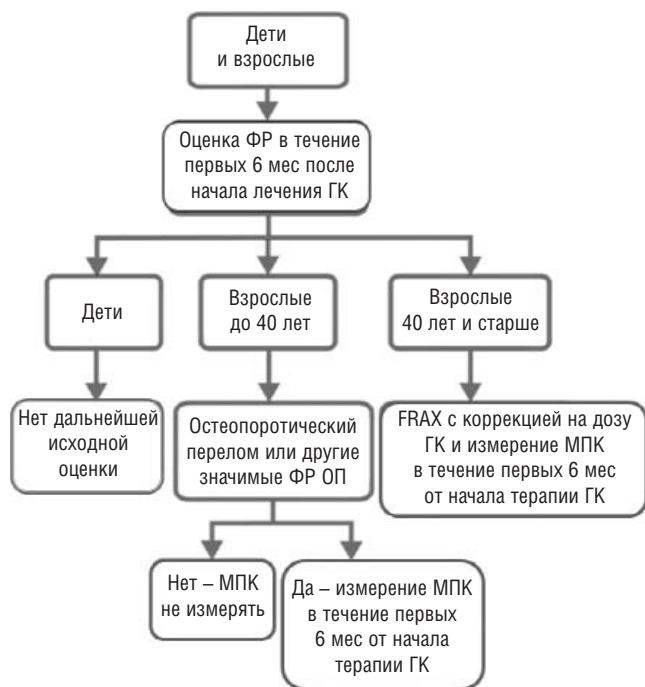
Для лиц моложе 40 лет денситометрия должна быть проведена как можно быстрее, по крайней мере в течение первых 6 мес от начала терапии ГК, если пациент имеет высокий риск перелома (наличие низкоэнергетического перелома в анамнезе или других значимых клинических ФР).

Повторная клиническая оценка риска переломов у детей и взрослых должна проводиться каждые 12 мес, если лечение ГК продолжается.

Взрослые 40 лет и старше. Состояние лиц, которые продолжают глюкокортикоидную терапию, но не получают антиостеопоротического лечения, кроме кальция и витамина D, должно быть оценено с использованием FRAX и денситометрии, если ее проведение возможно, каждые 1–3 года. Наиболее рано в течение этого периода должны обследоваться пациенты с очень высокой дозой ГК (начальный ежедневный прием ≥30 мг/сут, а кумулятивная доза >5 г в течение последнего года) и те лица, у которых в анамнезе есть остеопоротические переломы. Более редко могут оцениваться пациенты, принимающие низкие дозы ГК и не имеющие других ФР ОП.

Пациенты из группы высокого риска, получающие антиостеопоротическую терапию, кроме препаратов кальция и витамина D, должны проходить денситометрическое обследование каждые 2–3 года, если они принимают очень высокую дозу ГК, у них произошел перелом после 18 мес лечения ОП, низкая приверженность лечению или имеются другие значимые ФР ОП.

Пациенты, которые получали антиостеопоротическую терапию в прошлом, а в настоящее время прини-



Исходная оценка риска перелома

мают только кальций и витамин D, также должны проходить денситометрию каждые 2–3 года. Наиболее рано в течение этого периода должны исследоваться пациенты, принимающие очень высокую дозу ГК, у которых в анамнезе есть остеопоротические переломы или низкая МПК. Более редко могут оцениваться пациенты, принимающие низкие дозы ГК и не имеющие других ФР ОП.

Взрослые моложе 40 лет. У всех пациентов, которые продолжают принимать ГК и имеют средний или высокий риск остеопоротических переломов, а также риск низкой приверженности терапии или многочисленные ФР ОП, измерение МПК должно проводиться каждые 2–3 года.

Рекомендации по лечению глюкокортикоидного остеопороза

Оптимизировать потребление кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D [600–800 МЕ/сут, уровень 25(ОН)D в сыворотке крови должен составлять ≥ 20 нг/мл] и модифицировать стиль жизни (сбалансированная диета, увеличение массы тела до рекомендуемых значений, отказ от курения, регулярные физические упражнения с нагрузкой весом и сопротивлением, ограничение потребления алкоголя). *Условные рекомендации* всем лицам, принимающим ГК, представлены в табл. 2.

Инициация фармакологического лечения

Взрослые 40 лет и старше: женщины в постменопаузе и мужчины, имеющие средний или высокий риск переломов, должны начать лечение пероральными бисфосфонатами (БФ; *настоятельная рекомендация* для лиц с высоким риском и *условная рекомендация* для пациентов из группы умеренного риска).

При непереносимости пероральных БФ или противопоказаниях к лечению ими, а также при плохой приверженности лечению следует перевести пациента на внутривенные БФ, что предпочтительнее, чем прием только препаратов кальция и витамина D. При невозможности лечения БФ следует рекомендовать пациентам другие препараты в следующей очередности: терипаратид, деносуаб, а для женщин в постменопаузе возможно назначение ралоксифена. Следует помнить, что ралоксифен может увеличивать риск тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, а также смерти от инсульта. Кроме того, нет доказательств его эффективности при ГК-ОП, поэтому назначение ралоксифена должно рассматриваться только при наличии противопоказаний для терапии другими препаратами. Очередность назначения лекарственных препаратов основывается на сравнении их эффективности в отношении профилактики переломов, токсичности и стоимости (*условная рекомендация*).

Пациентам моложе 40 лет (женщинам, при отсутствии вероятности деторождения, и мужчинам с переломами в анамнезе или тем, кто продолжает прием ГК > 6 мес в дозе $> 7,5$ мг/сут и имеет Z-критерий < -3 СО или потерю МПК $> 10\%$ в год в позвоночнике или бедре) должны назначаться пероральные БФ. При их непереносимости назначаются другие антиостеопоротические препараты в следующей очередности: внутривенные БФ, терипаратид, деносуаб, как и у лиц старше 40 лет. Ралоксифен у женщин в менопаузе и у мужчин не применяется (*условная рекомендация*).

Особые популяции больных

Женщины детородного возраста, не планирующие забеременеть во время лечения ОП и имеющие средний или высокий риск ОП, могут принимать пероральные БФ. При невозможности их принимать следует перевести пациентку на терипаратид. Лечение внутривенным БФ или деносуабом может применяться только у лиц с высоким риском перелома, у которых не могут быть назначены пероральный БФ или терипаратид. Лечение деносуабом или внутривенным БФ следует начинать только после обсуждения с пациенткой очень низкого качества доказательств отсутствия вреда плоду в случае незапланированной беременности. Женщины должны использовать эффективные средства контрацепции (табл. 3) (*условные рекомендации*).

В настоящее время отсутствует информация о безопасности лечения ОП во время беременности. Поэтому клинические рекомендации касаются только потребления кальция и витамина D, а также изменения образа жизни у беременных женщин.

Пациентам 30 лет и старше, которые получают очень высокие дозы ГК, должны быть назначены пероральные БФ (см. табл. 3). Если лечение ими невозможно, то следует перейти на терапию второй линии (см. табл. 2). Женщины должны использовать эффективные средства контрацепции (*условные рекомендации*).

Пациенты после трансплантации органов, продолжающие прием ГК, могут следовать рекомендациям для соответствующих возрастных групп при скорости клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин и при отсутствии признаков метаболических заболеваний костей. Деносуаб этим больным не рекомендуется, так как нет доказательств его эффективности у лиц, получающих комбинированную терапию иммунодепрессантами (*условные рекомендации*).

Детям 4–17 лет рекомендуется прием кальция 1000 мг/сут и витамина D 600 МЕ/сут. При наличии переломов и продолжении лечения ГК в дозе $\geq 0,1$ мг/кг/сут в течение ≥ 3 мес рекомендуются пероральные БФ, а при невозможности их приема или непереносимости – внутривенные БФ (*условные рекомендации*).

Рекомендации по последующему наблюдению за пациентами, принимающими глюкокортикоиды

Неэффективность начатой терапии. Больных 40 лет и старше, которые продолжают получать ГК и у которых произошел перелом через 18 мес и более после начала терапии пероральными БФ или отмечается снижение МПК $\geq 10\%$ за год, рекомендуется перевести на другой класс препаратов (терипаратид, деносуаб) или внутривенные формы БФ (при плохой приверженности или плохой всасываемости в желудочно-кишечном тракте перорального БФ), что является более предпочтительным, чем прием только кальция и витамина D (*условные рекомендации*).

Лечение пациентов после завершения терапии бисфосфонатами, если у них остается риск переломов от умеренного до среднего. Больным 40 лет и старше, которые закончили 5-летний курс приема пероральных БФ и продолжают лечение ГК, следует пролонгировать активную антиостеопоротическую терапию в дополнение к приему кальция и витамина D: пероральные БФ до 7–10 лет либо внутривенный БФ при непереносимости таблетированного БФ или плохой приверженности его приему. Возможен перевод на другой класс антиостеопоротических препаратов

Таблица 2 Рекомендации по инициации лечения для профилактики ГК-ОП у взрослых лиц, начавших длительную терапию ГК

Все пациенты, получающие ГК в дозе $\geq 2,5$ мг/сут в течение ≥ 3 мес:

- Оптимизировать потребление кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (600–800 МЕ/сут).
- Модифицировать стиль жизни (сбалансированная диета, увеличение массы тела до рекомендуемых значений, отказ от курения, регулярные физические упражнения с нагрузкой весом и сопротивлением, ограничение потребления алкоголя).

Условная рекомендация из-за не прямых доказательств влияния модификации образа жизни на риск перелома, низкого качества доказательств воздействия кальция и витамина D на вероятность перелома у лиц, принимающих ГК, а также не прямых доказательств влияния приема кальция и витамина D на снижение риска переломов в общей популяции пациентов с ОП.

Пациенты 40 лет и старше с низким риском перелома:

- Оптимизировать потребление кальция и витамина D и модифицировать стиль жизни предпочтительнее лечения БФ, терипаратидом, деносуабом или ралоксифеном.

Условная рекомендация для приема кальция и витамина D по сравнению с пероральными БФ, терипаратидом и деносуабом из-за низкого качества доказательств преимуществ альтернативных методов лечения в группе с низким уровнем риска перелома, с учетом их эффективности, стоимости и потенциального вреда.

Настоятельная рекомендация для кальция и витамина D по сравнению с внутривенными БФ и ралоксифеном из-за низкого качества доказательств преимуществ последних в группе с низким уровнем риска и с учетом их потенциального вреда.

Пациенты 40 лет и старше со средним риском основных остеопоротических переломов:

- Лечение пероральными БФ предпочтительнее приема только кальция и витамина D.
- Лечение пероральными БФ предпочтительнее терапии внутривенными БФ, терипаратидом, деносуабом или ралоксифеном.
- Пероральные БФ предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств преимуществ других препаратов для профилактики остеопоротических переломов.
- Если имеется непереносимость пероральных БФ, то последовательность назначения других препаратов:
 - внутривенные БФ (более высокий риск НР по сравнению с пероральными БФ);
 - терипаратид (стоимость и бремя терапии в виде ежедневных инъекций);
 - деносуаб (отсутствие данных о безопасности у лиц, получавших иммунодепрессанты);
 - ралоксифен (для женщин в постменопаузе, у которых ни одно из перечисленных выше лекарств не является подходящим). Отсутствие адекватных данных о преимуществах (воздействие на риск переломов позвонков и бедер у пациентов, принимающих ГК) и потенциальный вред (риск повышения свертывания крови и смертности).

Условные рекомендации из-за низкого качества данных по соотношению преимуществ и вреда альтернативных методов лечения у людей с умеренным риском перелома.

Пациенты 40 лет и старше с высоким риском основных остеопоротических переломов:

- Лечение пероральными БФ предпочтительнее приема только кальция и витамина D.
- Лечение пероральными БФ предпочтительнее терапии внутривенными БФ, терипаратидом, деносуабом или ралоксифеном.
- Пероральные БФ предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств преимуществ других препаратов для профилактики остеопоротических переломов.
- Если имеется непереносимость пероральных БФ, то последовательность назначения других препаратов:
 - внутривенные БФ (более высокий риск НР по сравнению с пероральными БФ);
 - терипаратид (стоимость и бремя терапии в виде ежедневных инъекций);
 - деносуаб (отсутствие данных о безопасности у людей, получавших иммунодепрессанты);
 - ралоксифен (для женщин в постменопаузе, у которых ни одно из перечисленных выше лекарств не является подходящим). Отсутствие адекватных данных о преимуществах (воздействие на риск переломов позвонков и бедер у пациентов с ГК) и потенциальный вред (риск повышения свертывания крови и смертности).

Настоятельная рекомендация для пероральных БФ по сравнению с приемом только кальция и витамина D ввиду сильных не прямых доказательств снижения риска переломов и небольшого вреда. Все остальные рекомендации являются *условными* из-за косвенных и некачественных данных по соотношению преимуществ и вреда альтернативных методов лечения у людей с высоким риском перелома.

Пациенты моложе 40 лет с низким риском перелома:

- Оптимизация потребления кальция и витамина D и модифицирование стиля жизни предпочтительнее лечения БФ, терипаратидом, деносуабом.

Условная рекомендация для приема кальция и витамина D по сравнению с таблетированными БФ, терипаратидом и деносуабом из-за низкого качества доказательств о дополнительном преимуществе данных альтернативных препаратов в группе пациентов с низким уровнем риска, с учетом их стоимости и потенциального вреда.

Настоятельная рекомендация по преимуществу приема кальция и витамина D по сравнению с внутривенными БФ из-за низкого качества доказательств целесообразности их применения в группе пациентов с низким уровнем риска с учетом потенциального вреда БФ.

Пациенты моложе 40 лет со средним и высоким риском перелома:

- Лечение пероральными БФ предпочтительнее приема только кальция и витамина D.
- Лечение пероральными БФ предпочтительнее терапии внутривенными БФ, терипаратидом, деносуабом.
- Пероральные БФ предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств преимуществ других препаратов для профилактики остеопоротических переломов.
- Если имеется непереносимость пероральных БФ, то последовательность назначения других препаратов:
 - внутривенные БФ (более высокий риск НР по сравнению с пероральными БФ);
 - терипаратид (стоимость и бремя терапии в виде ежедневных инъекций);
 - деносуаб (отсутствие данных о безопасности у людей, получавших иммунодепрессанты).

Условные рекомендации из-за низкого и очень низкого качества доказательств влияния на абсолютный риск переломов и косвенных и низкого качества доказательств относительного вреда и преимуществ альтернативных препаратов в этой возрастной группе.

(терипаратид или деносуаб). Следует рассматривать вероятность редких осложнений при длительном лечении антирезорбтивными препаратами, которые включают риск остеонекроза челюсти и атипичных переломов (*условные рекомендации*).

Лечение после отмены глюкокортикоидов. У пациентов в возрасте 40 лет и старше, получающих антиостеопоротическое лечение в дополнение к препаратам кальция и витамина D, у которых терапия ГК прекращена, рекомендуется отменить препараты для лечения ОП, если риск

Таблица 3 Рекомендации по инициации лечения для профилактики ГК-ОП у особых популяций больных, начавших длительную терапию ГК

Женщины детородного возраста, имеющие средний или высокий риск переломов (см. табл. 1), которые не планируют беременность в течение периода лечения ОП и используют эффективные средства контрацепции или не имеют половых контактов

- Лечение пероральными БФ предпочтительнее приема только препаратов кальция и витамина D, терипаратида, внутривенных БФ или деносумаба.
- Пероральные БФ предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств преимущества других препаратов для предотвращения остеопоротических переломов.
- Если имеется непереносимость или невозможность назначения пероральных БФ, то последовательность назначения других препаратов:
 - терипаратид (безопасность, стоимость и бремя терапии в виде ежедневных инъекций).
- Рассматривать назначение других препаратов только в группах пациентов высокого риска ввиду отсутствия данных о безопасности использования этих агентов во время беременности:
 - внутривенные БФ (потенциальный риск для развития плода при внутривенном введении БФ во время беременности);
 - деносумаб (потенциальный риск для развития плода во время беременности).

Основные рекомендации из-за косвенных и очень низкого качества доказательств преимуществ и вреда этих препаратов для плода во время беременности.

Пациенты 30 лет и старше, которые получают очень высокие дозы ГК (начальная доза преднизона ≥ 30 мг/сут или кумулятивная доза ≥ 5 г в течение года)

- Лечение пероральными БФ предпочтительнее приема только кальция и витамина D.
- Лечение пероральными БФ предпочтительнее терапии внутривенными БФ, терипаратидом или деносумабом.
- Пероральные БФ предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств преимущества других препаратов для предотвращения остеопоротических переломов.
- Если имеется непереносимость или невозможность назначения пероральных БФ, то последовательность назначения других препаратов указана по возрасту (≥ 40 лет и < 40 лет) в табл. 2.

Условные рекомендации из-за низкого качества доказательств влияния на абсолютный риск переломов и вреда этих препаратов в данной популяции больных.

Пациенты с органом трансплантатом, скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин и без признаков метаболических заболеваний костей, которые продолжают терапию ГК

Лечить в соответствии с рекомендациями в зависимости от возраста у взрослых без трансплантации органов (см. табл. 2), с дополнительными рекомендациями:

- Оценка состояния специалистом по метаболическим заболеваниям костей рекомендуется для всех пациентов с трансплантацией почек.
- Рекомендуется не применять деносумаб из-за отсутствия адекватных данных о его безопасности при инфекциях у взрослых, получающих несколько иммунодепрессантов.

Условные рекомендации из-за низкого качества доказательств воздействия на риск переломов у лиц с трансплантацией органов, относительных преимуществ и вреда альтернативных методов лечения в этой популяции.

Дети в возрасте 4–17 лет, получающие ГК ≥ 3 мес

- Оптимизировать потребление кальция (1000 мг/сут) и витамина D (600 МЕ/сут), модифицировать стиль жизни.

Условные рекомендации из-за отсутствия данных о влиянии на риск переломов кальция и витамина D у детей и лимитированный вред от их приема.

Дети в возрасте 4–17 лет с остеопоротическими переломами, получающие ГК ≥ 3 мес в дозе $\geq 0,1$ мг/кг/сут

- Лечение пероральными БФ (внутривенными БФ, если есть противопоказания к лечению пероральными БФ) плюс кальций и витамин D предпочтительнее терапии только кальцием и витамином D.

Условная рекомендация из-за очень низкого качества данных о влиянии на риск переломов у детей, но умеренно качественным доказательствам низкого вреда пероральных БФ у детей и меньшего потенциального вреда пероральных БФ по сравнению с внутривенными БФ.

перелома низкий. Курс лечения должен быть продолжен, если риск перелома остается высоким (*настоятельная рекомендация*). Все остальные *рекомендации условные*.

Применение рекомендаций по лечению

Авторы рекомендаций отмечают, что они были разработаны для типичных пациентов, получающих ГК, и могут быть неподходящими для пациентов, имеющих множественные факторы риска ОП и переломов, а также лиц, имеющих финансовые и социальные барьеры для проведения обследования и лечения.

Комментарии

В данных рекомендациях используется оценка исходного заболевания в виде снижения абсолютного риска переломов, что является более приоритетным, чем динамика МПК. Авторы в большинстве случаев отнесли к первой линии лечения пероральные БФ, что основано на доказанной способности этих препаратов снижать риск возникновения переломов, безопасности и низкой цене при условии отсутствия противопоказаний к их назначению, непереносимости или сомнений врача по поводу приверженности пациента лечению ими.

Рекомендации показывают необходимость оценки риска переломов и его переоценки как для назначения, так и для продолжения антиостеопоротической терапии

во время длительного лечения ГК. Они могут использоваться при решении вопроса о необходимости профилактики ОП не только у лиц пожилого возраста, но и у «особых» групп пациентов (таких как дети старше 4 лет, люди с трансплантацией органов, лица, получающие очень высокие дозы ГК), а также у женщин детородного возраста.

Как и в предыдущих рекомендациях ACR 2010 г. [24], авторы используют алгоритм FRAX для определения абсолютного риска переломов, применяя градации, рекомендованные Национальным фондом ОП [25], и в зависимости от его уровня планируют тактику ведения пациента. И если в предыдущей редакции рекомендаций FRAX рассчитывался только у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, то в рассматриваемой версии авторы предлагают использовать его у женщин и мужчин 40 лет и старше, при этом решение о назначении терапии женщинам следует принимать с учетом наличия или отсутствия у них потенциала деторождения. В то же время расчет 10-летней вероятности остеопоротических переломов по алгоритму FRAX может применяться только у женщин в возрасте 40 лет и старше, находящихся в постменопаузе, что связано со сбором эпидемиологических данных о переломах, лежащих в основе данного метода [26]. Поэтому целесообразнее было бы оставить подсчет риска по FRAX только у вышеописанной категории пациентов, как это было в редак-

ции 2010 г., а риск переломов у женщин в пременопаузе, независимо от потенциала деторождения, оценивать, как предложено для пациентов моложе 40 лет. И не надо забывать, что уровни риска перелома, применяемые в данных рекомендациях, были разработаны на основе экономических расчетов, специфичных исключительно для США.

В России, как и во многих странах Европы, для определения высокого риска переломов используется возраст-зависимая кривая порога терапевтического вмешательства, рассчитанная по алгоритму FRAX, разработанному для нашей страны на основании российских эпидемиологических данных по низкоэнергетическим переломам [27]. Высокий абсолютный риск перелома у конкретного пациента диагностируется при значениях FRAX выше порога вмешательства, соответствующего его возрасту. В результате пациенту может быть назначено антиостеопоротическое лечение без проведения денситометрического обследования. Для лиц, получающих ГК, также предложено использовать поправочные коэффициенты на дозу ГК, пересчитанную на преднизолон [28]. Показаниями для назначения антиостеопоротического лечения женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте 50 лет и старше, которым проводится или планируется длительная (≥ 3 мес) терапия ГК, в нашей стране на сегодня являются перелом при минимальной травме в анамнезе, и/или возраст 70 лет и старше, и/или прием высоких доз ГК ($\geq 7,5$ мг/сут). В остальных случаях следует проводить денситометрию — при показателях МПК по Т-критерию $\leq -1,5$ SD в аксиальных отделах скелета ставят диагноз ОП и назначают лечение [28].

Положительной стороной данных рекомендаций является то, что в них сделана попытка сформулировать градации риска переломов у людей моложе 40 лет, длительно принимающих ГК. Кроме того, отдельно выделена группа лиц 30 лет и старше, получающих очень высокие дозы ГК, что не так уж редко среди больных, страдающих ревматическими заболеваниями. Сформулированы показания для назначения антиостеопоротического лечения детям от 4 до 17 лет, получающим терапию ГК в течение 3 мес и более. Однако отсутствие данных об отсроченных результатах лечения ОП у пациентов этих возрастных групп может привести как к недостаточному, так и к чрезмерному использованию антиостеопоротических препаратов. В то же время использование пероральных БФ в дополнение к препаратам кальция и витамина D, возможно, будет полезно для длительного сохранения прочности костей у молодых пациентов, особенно у лиц, уже перенесших низкоэнергетический перелом. В настоящее время существует необходимость в проведении исследований по изучению абсолютного риска переломов в этих возрастных группах как во время гормональной терапии, так и после отмены ГК.

Еще один вопрос, которому сегодня уделяется большое внимание, — это дополнительный прием препаратов кальция и витамина D. Хотя существуют опасения по по-

воду возможного увеличения риска сердечно-сосудистой патологии при назначении добавок кальция, не следует забывать, что экскреция кальция с мочой увеличивается на фоне лечения ГК, поэтому дополнительный прием кальция остается важной составляющей профилактики ГК ОП. В данной редакции клинических рекомендаций уменьшены нормы потребления кальция до 1000–1200 мг/сут (в 2010 г. предлагалось использовать 1200–1500 мг/сут) у взрослых пациентов и даны рекомендации для детей 4–17 лет (1000 мг/сут). Вместе с тем мы видим, что доза витамина D уменьшена с 800–1000 до 600–800 МЕ/сут, хотя ГК снижают его абсорбцию в кишечнике [29]. Согласно российским клиническим рекомендациям, профилактическая доза витамина D должна составлять не менее 800–1000 МЕ, а при наличии выявленного ОП она может достигать 2000 МЕ/сут, особенно на фоне приема антирезорбтивной терапии [30].

Использование пероральных БФ как препаратов «первой линии» оправдано как с позиций доказательной медицины (достоверно снижают риск переломов и повышает МПК), так и с экономической точки зрения, поскольку на сегодняшний день они являются наименее дорогостоящими средствами во всех странах мира. В то же время в американских рекомендациях вообще не рассматривается вопрос о назначении активных метаболитов витамина D, которые способны повышать МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра у пациентов, принимающих ГК. При сравнении эффективности альфакальцидола и алендроната было продемонстрировано преимущество последнего, но прекращение лечения и тем, и другим препаратом приводило к возникновению новых переломов позвонков у 24% пациентов в течение последующих в среднем примерно 3 лет наблюдения [31, 32]. В связи с этим активные метаболиты витамина D рекомендованы Российской ассоциацией по остеопорозу для использования у пациентов с ГК-ОП в качестве препаратов «второй линии» [27, 28].

В заключение следует еще раз отметить, что ГК широко применяются практикующими врачами, особенно ревматологами, поэтому новые рекомендации по ГК-ОП представляют для клиницистов большой интерес. Они позволяют разносторонне оценить состояние больного и выбрать наиболее подходящую тактику ведения в каждом конкретном случае.

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставленную окончательной версии рукописи в печать. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения автора.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis.* 1949 Jun;8 (2):97-104. doi: 10.1136/ard.8.2.97
2. Pope JE, Hong P, Koehler BE. Prescribing trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologist. *J Rheumatol.* 2002;29:255-60.
3. Thiele K, Buttgerit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum.* 2005;53:740-7. doi: 10.1002/art.21467
4. Sokka T, Kautiainen N, Toloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1491-6. doi: 10.1136/ard.2006.069252

5. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893-9. doi: 10.1359/jbmr.040134
6. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1982-90. doi: 10.1093/rheumatology/ker017
7. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM.* 2000;93(2):105-11. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105
8. Баранова ИА, Ершова ОБ, Авдеева ОС и др. Первые результаты исследования по изучению состояния медицинской помощи с глюкокортикоидным остеопорозом и риском его развития (ГЛЮКОСТ). Материалы V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета. Остеопороз и остеопатия. 2013; Прил.:120-1 [Baranova IA, Ershova OB, Avdeeva OS, et al. The first results of a study on the state of medical care with glucocorticoid osteoporosis and the risk of its development (GLUCOST). Materials of the V Russian Congress on Osteoporosis and Other Metabolic Diseases of the Skeleton. *Osteoporoz i Osteopatiya.* 2013; Suppl:120-1 (In Russ.)].
9. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002 Oct;13(10):777-87. doi: 10.1007/s001980200108
10. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993
11. Curtis J, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006;55:420-6. doi: 10.1002/art.21984
12. 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;39:253-9. doi: 10.1016/j.bone.2006.02.005
13. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Dec;39(12):1383-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383
14. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1993;119:963-8. doi: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00001
15. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:47-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.02.002
16. LeBlanc CM, Ma J, Tajarard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1667-75. doi: 10.1002/jbmr.2511
17. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1510-6. doi: 10.1002/art.1780361105
18. Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, et al. Incidence of symptomatic vertebral fractures in women of childbearing age newly treated with high-dose glucocorticoid. *Gend Med.* 2010;7:218-29. doi: 10.1016/j.genm.2010.06.004
19. Li EK, Tam LS, Griffith JF, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36:1646-52. doi: 10.3899/jrheum.081337
20. Borba VZ, Matos PG, da Silva Viana PR, et al. High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2005;14:529-33. doi: 10.1191/0961203305lu21540a
21. Баранова ИА, Ершова ОБ, Анаев ЭХ и др. Анализ оказания консультативной медицинской помощи пациентам с глюкокортикоидным остеопорозом или риском его развития по данным анкетирования пациентов (исследование ГЛЮКОСТ). Терапевтический архив. 2015;(5):58-64 [Baranova IA, Ershova OB, Anev EK, et al. Analysis of the state-of-the-art of consulting medical care to patients with glucocorticoid-induced osteoporosis or its risk according to the data of a questionnaire survey (GLUCOST study). *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;(5):58-64 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587558-64
22. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2017;69(8):1521-37. doi: 10.1002/art.40137
23. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22:809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7
24. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1515-26. doi: 10.1002/acr.20295
25. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ III, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 2008;19:449-58. doi: 10.1007/s00198-008-0559-5
26. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21 Suppl 2(S2):S407-13. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y
27. Баранова ИА, Белая ЖЕ, Гассер РВ и др. Остеопороз: Руководство для врачей. Москва; 2016. 464 с. [Baranova IA, Belaya ZhE, Gasser RV, et al. *Osteoporoz: Rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis: A guide for doctors]. Moscow; 2016. 464 p. (In Russ.)].
28. Торопцова НВ, Баранова ИА. Глюкокортикоидный остеопороз: особенности терапии. Современная ревматология. 2013;7(4):33-7 [Toroptsova NV, Baranova IA. Glucocorticoid osteoporosis; osteoporotic fracture; bisphosphonates. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):33-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2436
29. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24:1017-29. doi: 10.2165/00002512-200724120-00005
30. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 96 с. [Belaya ZhE, Belova KYu, Bordakova EV, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiya sredi vzroslogo naseleniya i u patsientov s osteoporozom. Rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii po osteoporozu* [Prophylaxis, diagnosis and treatment of vitamin D and calcium deficiency in the adult population and in patients with osteoporosis. Recommendations of the Russian Association for Osteoporosis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 96 p. (In Russ.)].
31. De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, et al. 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
32. Hoes JN, Jacobs JW, Hulsmans HM, et al. High incidence rate of vertebral fractures during chronic prednisone treatment, in spite of bisphosphonate or alfacalcidol use. Extension of the alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis-trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3):354-9.