

НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА

БАРАНОВА И.А.^{1*}, ТОРОПЦОВА Н.В.²

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета)

²ФГБУ «НИИР им. В.А.Насоновой» РАМН

(д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза, отдела метаболических нарушений костей и суставов)

В обзоре представлены основные положения новых клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза у взрослых пациентов, изданные в 2013 году под эгидой Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП), Российского респираторного общества и Ассоциации ревматологов России.

Ключевые слова: остеопороз, глюкокортикоид-индуцированный, рекомендации, профилактика, лечение.



Глюкокортикоидный остеопороз (ГК-ОП) является наиболее частой и тяжелой формой вторичного остеопороза и характеризуется быстрой потерей костной массы и увеличением риска переломов уже в ранние сроки (несколько месяцев) после начала терапии пероральными глюкокортикоидами (ГК). Повышение риска переломов наблюдается уже при применении низких доз (<2,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте), и с увеличением суточной дозы риск возрастает [1]. Переломы костей скелета имеют различную локализацию (позвонки, проксимальный отдел бедра, кости таза, предплечья, ребра, диафизы трубчатых костей). Наиболее высокий риск отмечается для переломов позвонков [2], которые, как правило, протекают бессимптомно.

До последнего времени российские рекомендации по ГК-ОП были представлены в виде отдельного раздела в клинических рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу [3]. В 2013 году под эгидой Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП), Российского респираторного общества и Ассоциации ревматологов России была издана новая версия клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше» [4]. Ее создание было обусловлено появлением новых данных по эпидемиологии ГК-ОП, внедрением в международную практику алгоритма FRAX® и созданием в 2012 г. его российской модели, а также необходимостью единого подхода к лечению больных в разных странах, врачами различных специальностей. В основу данных рекомендаций легли ключевые положения, сформулированные рабочей группой Международного Фонда остеопороза (IOF) и Европейского общества кальцифицированной ткани (ECTS) [5]. Клинические рекомендации имеют определенные ограничения: возраст пациентов 18 лет и старше, прием пероральных ГК, использование разрешенных в РФ препаратов по показанию «глюкокортикоидный (стероидный) остеопороз». Ключевые положения к каждому разделу ранжированы по уровню доказательности А, В, С, D, ранее принятые при написании рекомендаций РАОП [1]. В этой публикации приведены основные положения клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению ГК-ОП.

Диагностика

Все пациенты, длительно (3мес и более) принимающие пероральные ГК или которым планируется такая терапия, должны быть проконсультированы вра-

чом с целью информирования пациента о риске развития ГК-ОП, возможности его диагностики, профилактики и лечения.

Клинический осмотр

При сборе анамнеза у больного, принимающего пероральные ГК, проводится оценка:

- факторов риска остеопороза и переломов,
- особенностей и характера течения основного заболевания, по поводу которого назначены ГК,
- прогноза в отношении длительности приема препарата и предполагаемой дозы,
- сопутствующих заболеваний (для исключения вторичного остеопороза другой этиологии и возможности безопасного назначения лекарственной терапии),
- вредных привычек (табакокурения и злоупотребления алкоголем),
- перенесенных переломов, их локализации и уровня травмы,
- семейного анамнеза остеопороза и переломов проксимального отдела бедра у родителей,
- потребления кальция с продуктами питания.

Больные с переломами тел позвонков часто предъявляют жалобы на боли и/или появление чувства «усталости» в положении сидя или стоя в спине.

Физикальный осмотр должен включать измерение роста и веса. При осмотре пациента следует обратить внимание на следующие признаки, которые могут быть связаны с компрессионными переломами позвонков: снижение роста на 2 см и более за предшествующие 1—3 года или на 4 см и более по сравнению с возрастом в 25 лет; появление грудного кифоза, уменьшение расстояния между нижними ребрами и крылом подвздошной кости (2 пальца и менее). Эта симптоматика является показанием для *проведения рентгенографии грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции для исключения деформации позвонков.*

Клинический осмотр больного включает оценку риска падений. Это актуально для пациентов, принимающих пероральные ГК, в связи с частым развитием глюкокортикоидной миопатии, которая может привести к падениям и развитию переломов. Повышенный риск падений определяется при выполнении теста «встань и иди» (встать со стула, пройти 3 м и вернуться обратно) более 10 сек, стояния на одной ноге с открытыми глазами менее 10 сек. При выполнении

*iribaranova@yandex.ru

тестов необходимо страховать пациента от падений. Кроме того, о высоком риске падений свидетельствует невозможность пройти без остановки 100 м, невозможность подняться со стула без опоры на руки и частые падения в анамнезе.

Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра является основным методом измерения минеральной плотности кости (МПК) у больных, принимающих ГК. Она необходима для оценки риска развития переломов. При возможности это исследование должно назначаться всем пациентам, которым проводится или планируется длительная (3 мес и более) терапия пероральными ГК.

В интерпретации МПК у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше используется Т-критерий. В отличие от постменопаузального остеопороза или остеопороза у мужчин другой этиологии, при которых диагноз выставляется при Т-критерии $\leq -2,5$ стандартных отклонений (SD), у пациентов, принимающих длительно пероральные глюкокортикоиды, показанием для назначения противоостеопоротических препаратов являются более высокие показатели МПК — Т-критерий $\leq -1,5$ SD. Это обусловлено тем, что ГК-индуцированные переломы возникают при более высоких значениях МПК, чем переломы у пациентов с постменопаузальным остеопорозом [6—9].

У женщин до наступления менопаузы и мужчин моложе 50 лет МПК оценивается по Z-критерию, при этом заключение о снижении костной массы по сравнению с возрастной нормой может быть сделано на основании Z-критерия при значении $-2,0$ SD и ниже. При выявлении у этой категории больных низкой МПК, не сопровождающейся низкоэнергетическими переломами, решение о назначении лечения остеопороза принимается только при учете всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической ситуации.

Лабораторная диагностика

На основании заключений большинства клинических руководств, а также мнения экспертов рутинная лабораторная оценка у пациента, принимающего пероральные ГК, должна включать клинический анализ крови, определение кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы и креатинина в сыворотке крови. На основании креатинина сыворотки крови определяют клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта для оценки безопасности назначения лекарственных препаратов:

Клиренс креатинина* = $88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}$

Клиренс креатинина* = $(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мг/дл}$
*для женщин результат умножают на 0,85.

Дополнительные тесты применяются в случаях необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и состояниями, которые также могут привести к развитию вторичного остеопороза. Исследование костных биохимических маркеров пока не рекомендовано в повседневной практике, поскольку взаимосвязь между изменениями биохимических маркеров и риском переломов при ГК-ОП не оценивалась.

Оценка 10-летнего абсолютного риска (вероятности) переломов

В связи с тем, что в основу выявления больных, нуждающихся в назначении противоостеопоротической терапии, положена стратегия поиска, заключающаяся в установлении лиц с высоким риском переломов, приоритетным направлением становится не факт наличия остеопороза, а оценка риска развития переломов, как основного осложнения остеопороза. С этой целью был разработан метод FRAX® — компьютеризированный алгоритм, позволяющий прогнозировать абсолютный риск основных остеопоротических переломов (клинически значимого перелома позвоночника, перелома дистального отдела предплечья, перелома проксимального отдела бедра или перелома плеча) и отдельно перелома проксимального отдела бедренной кости. Применяется только у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе, начиная с 40 лет, для жителей России следует использовать российскую модель. FRAX® — компьютерная программа, находящаяся в открытом бесплатном доступе в интернете (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>).

Терапия пероральными ГК является фактором риска переломов независимым от показателей МПК [10], в этой связи вопрос об их приеме включен в алгоритм FRAX® отдельным пунктом. В графе «Глюкокортикоиды» надо выбирать «да», если пациент длительно (3мес и более) принимает или принимал пероральные ГК в любой дозе.

Одно из ограничений FRAX® заключается в том, что использование пероральных ГК вводится как дихотомический фактор риска (да/нет) и при этом не учитывается ни суточная доза ГК, ни длительность приема (за исключением того, что прием ГК менее 3мес вообще не учитывается) [11]. Для длительного (более 3мес) применения ГК в модели FRAX® подсчитывается риск для средней дозы (от 2,5 мг до 7,5 мг в сутки) и средней продолжительности терапии ГК [12]. Однако следует учитывать, что дозы выше средней ($\geq 7,5$ мг/сут) ассоциированы с более высоким риском переломов, и, наоборот, суточные дозы ниже средней ($< 2,5$ мг) — с меньшим риском [1,2,13].

По данным популяционных исследований, проведенных в Великобритании, определены поправочные коэффициенты, которые могут быть использованы при расчете 10-летней вероятности остеопоротических переломов в зависимости от суточной дозы ГК (табл. 1) [14]. При этом для суточной дозы $\geq 2,5$ — $< 7,5$ мг абсолютный риск переломов соответствует рассчитанному по FRAX®.

Например, величина риска основного остеопоротического перелома по FRAX = 17%

Для пациента, принимающего пероральные ГК в дозе:

- $< 2,5$ мг/сут — риск с учетом поправки равен $17 \times 0,8 = 13,6\%$
- $2,5$ — $7,5$ мг/сут — риск соответствует рассчитанному по FRAX = 17%
- $\geq 7,5$ мг/сут — риск с учетом поправки равен $17 \times 1,15 = 20\%$.

Возможно, для более высоких доз пероральных ГК требуется еще большая поправка. Исследование по базе данных врачей общей практики Великобритании продемонстрировало, что у пациентов, принимавших суточную дозу 20 мг преднизолона или его эквивалент-

та, дополнительный риск периферических переломов был приблизительно в 3 раза выше, чем у больных, получавших ≤ 5 мг/сут. С повышением суточной дозы наблюдалось дальнейшее увеличение риска [1].

Тактика врача определяется на основании графика, представленного на рис. 1, на котором приведен рекомендованный порог вмешательства в зависимости от возраста пациента и 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов. Если пересечение этих двух параметров пришлось на красную зону графика, пациенту показано лечение противоостеопоротическими препаратами, если в зеленую зону — лечение можно не проводить и оценку риска перелома повторить через 1 год.

Общие рекомендации по ведению больных, принимающих пероральные глюкокортикоиды

- Доза ГК должна регулярно пересматриваться. Следует назначать минимальные эффективные дозы и при возможности снижать их вплоть до полной отмены.
- Рассмотреть другие способы введения ГК (например, для наружного применения, ингаляционные и т.д.) или другие формулы ГК (например, будесонид) В некоторых случаях для снижения суточной дозы ГК целесообразно назначение других классов препаратов (например, иммуносупрессоров).
- Поддерживать адекватную физическую активность и по возможности выполнять физические упражнения с нагрузкой, соответствующей состоянию здоровья
- Прекращение табакокурения и ограничение алкоголя
- Принятие мер по уменьшению риска падений

Ежедневный прием кальция в комбинации с витамином D рекомендован всем пациентам, начавшим терапию ГК. Адекватное количество кальция (1200—1500 мг/сут) по возможности надо получать из продуктов питания, при необходимости дополняя недостающее его количество приемом лекарственных препаратов. Необходимо поддерживать уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови не ниже 20 нг/мл (50 нМоль/л), а у больных с переломами не менее 30 нг/мл (75 нМоль/л) [15]. Верхняя граница $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови не должна превышать 125 нмоль/л. У большинства пациентов доза витамина D составляет 800—1000 МЕ/сут. Препараты витамина D и кальция должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения остеопороза, однако не могут быть использованы в качестве монотерапии.

Показания для назначения антиостеопоротического лечения у пациентов, принимающих пероральные глюкокортикоиды

Женщины в постменопаузе и мужчины 50 лет и старше, которым проводится или планируется длительная (3 мес и более) терапия ГК

Лечение противоостеопоротическими препаратами следует назначить пациентам с низкоэнергетическими переломами в анамнезе. В этих случаях диагноз остеопороза выставляется клинически, показатели МПК при остеоденситометрии не влияют на постановку диагноза и принятие решения о на-

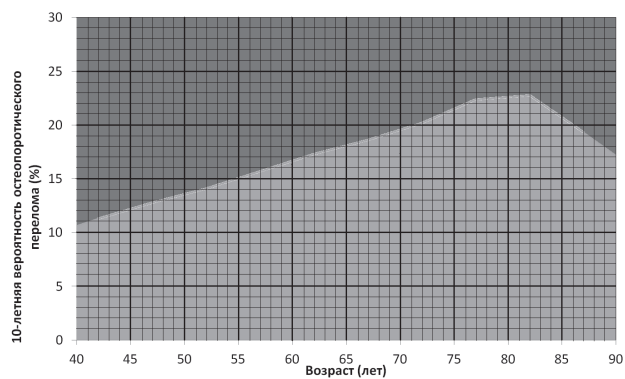


Рис. 1.

Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов (<http://www.osteoporoz.ru/content/view/891/113/>)

Таблица 1.

Поправочные коэффициенты при расчете 10-летней вероятности перелома проксимального отдела бедра и основных остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе и мужчин ≥ 50 лет в зависимости от дозы глюкокортикоидов. Адаптировано из [14].

| Суточная доза пероральных глюкокортикоидов | В эквиваленте к преднизолону (мг/сут) | Усредненная поправка для всех возрастов |
|--|---------------------------------------|---|
| Перелом проксимального отдела бедра | | |
| Низкая | < 2,5 | 0,65 |
| Средняя | $\geq 2,5$ — <7,5 | Без поправки |
| Высокая | $\geq 7,5$ | 1,2 |
| Основные остеопоротические переломы | | |
| Низкая | < 2,5 | 0,8 |
| Средняя | $\leq 2,5$ — <7,5 | Без поправки |
| Высокая | $\geq 7,5$ | 1,15 |

значении лечения. Код по МКБ 10: М 80.4 — лекарственный остеопороз с патологическим переломом. Показанием для назначения противоостеопоротических препаратов также является возраст пациента 70 лет и старше, поскольку большинство больных в этой возрастной категории при приеме пероральных ГК имеют порог вмешательства по FRAX® в «красной зоне». Также нуждаются в лечении пациенты, получающие высокие дозы ГК ($\geq 7,5$ мг/сут в преднизолоновом эквиваленте).

В остальных случаях следует провести ДРА. При показателях МПК по Т-критерию $-1,5\text{SD}$ и ниже верифицируют диагноз ГК-ОП. В этом случае код по МКБ 10: М 81.4 — лекарственный остеопороз. Рекомендации касаются как женщин, так и мужчин.

При отсутствии вышеперечисленных критериев назначения терапии, а также при недоступности остеоденситометрии проводится расчет 10-летней вероятности переломов по FRAX® с учетом поправочного коэффициента, описанного выше. Если пересечение параметров возраста и 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов пришлось на «красную зону», диагностируется вероятный остеопороз с высоким риском переломов (код по МКБ 10: М 81.8 — другие остеопорозы) и назначается лече-

ние. При доступности рентгеновской остеоденситометрии в модели FRAX® надо учитывать показатели МПК шейки бедра. Пациенты, имеющие низкий риск переломов по FRAX, нуждаются в динамическом наблюдении.

Таким образом, лечение ГК-ОП следует назначить, если:

- возраст пациента ≥ 70 лет или
- есть низкоэнергетический перелом в анамнезе или
- пациент принимает высокую суточную дозу пероральных глюкокортикоидов ($\geq 7,5$ мг в преднизолоновом эквиваленте) или
- Т-критерии $\leq -1,5$ SD по данным ДРА или
- При оценке 10-летней вероятности основного остеопоротического перелома по FRAX® и сопоставлении ее с порогом вмешательства определена «красная зона».

Показанием для назначения лечения у *женщин в менопаузе и мужчин моложе 50 лет, которым проводится или планируется длительная (3 мес и более) терапия ГК*, является наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе. У остальных пациентов решение о назначении лечения должно приниматься индивидуально, доказательной базы о необходимости назначения терапии в этих случаях в настоящее время нет. Тем не менее, противоостеопоротическая терапия может быть назначена больным с низкой МПК (по Z-критерию ≤ -2 SD) при приеме высоких доз ГК.

Препараты для лечения ГК-ОП

Эффективность многих лекарственных препаратов была оценена при лечении больных ГК-ОП. Однако уровень доказательности этих исследований ниже, чем при постменопаузальном остеопорозе, поскольку ни в одном из исследований в качестве первичной конечной точки не оценивалось снижение риска переломов. Это связано с тем, что при расширении спектра показаний по препаратам, доказавшим свою эффективность по снижению риска переломов при постменопаузальном остеопорозе, регламентирующие органы допускают проведение исследований, в которых оценка лечебного действия проводится только по МПК [16]. Исследования по ГК-ОП менее продолжительны, включают гетерогенную популяцию больных по возрасту, полу, основному и сопутствующим заболеваниям, проводимой медикаментозной терапии, длительности лечения ГК.

В рандомизированных клинических исследованиях (плацебо-контролируемых или сравнительных) получены доказательства высокого уровня по увеличению МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра на терапии бисфосфонатами (алендронат [17—21], ризедронат [22—26] и золедроновая кислота [27]). По данным прямых сравнительных исследований было показано преимущество по влиянию на МПК золедроновой кислоты над ризедронатом [27], а алендроната над активными метаболитами витамина D (альфакальциолом и кальцитриолом) [28,29]. Доказательства снижения риска переломов позвоночника были получены в плацебо-контролируемых или сравнительных исследованиях при изучении алендроната [17] и ризедроната [26], хотя

переломы не были первичной конечной точкой оценки в данных работах.

Так, например, 2-х летнее изучение эффекта алендроната на МПК и переломы позвонков у пациентов, получавших ГК ($\geq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолоновый эквивалент), продемонстрировало статистически значимое повышение МПК в поясничном отделе позвоночника на 2,8% при дозе 5 мг/сут и 3,9% при дозе 10 мг/сут, в то время как в группе плацебо отмечалось снижение на 0,8%. В шейке бедра наблюдалось стабильное состояние МПК, а в группе плацебо — выраженная отрицательная динамика. Прирост МПК на фоне приема алендроната отмечался не только у больных, длительно получавших ГК, но и у пациентов, недавно начавших их принимать (менее 4-х месяцев). В этой подгруппе прирост МПК при суточной дозе алендроната 10 мг составил 6,8% в позвоночнике и 7,7% в шейке бедра. У мужчин увеличение МПК в позвоночнике было примерно на 2% больше, чем у женщин. Количество переломов, произошедших в течение исследования, было небольшим — частота морфометрических переломов позвонков в группе алендроната составила 0,7%, а в группе плацебо — 6,8% ($p=0.026$). Частота периферических переломов при лечении алендронатом уменьшилась с 4,1% в течение первого года до 1,4% — в течение второго года, в то время как в группе плацебо она оставалась неизменной (по 4,9% в 1-ый и 2-ой год наблюдения) [17].

Активные метаболиты витамина D более эффективны в предотвращении потери МПК и уменьшении риска переломов позвонков по сравнению с нативным витамином D, монотерапией кальцием, плацебо или при отсутствии лечения. Анализ в отдельных подгруппах активных метаболитов витамина D показал, что применение альфакальцидола предотвращало переломы позвонков, а кальцитриол — имело только тенденцию к протективному действию [29].

В настоящее время отсутствуют данные о влиянии вышеперечисленных препаратов на периферические переломы, в том числе и переломы бедра.

В соответствии с решением Комитета по лекарственным препаратам (СНМР) Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) относительно проведенного Органами здравоохранения ЕС анализа соотношения пользы и риска, связанных с применением кальцитонина лосося, данный препарат больше не рекомендуется к применению по показанию остеопороз [30].

Все вышеизложенное позволило выделить бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, золедроновую кислоту) в группу препаратов первой линии лечения ГК-ОП. Препаратом второго выбора является альфакальцидол. В клинической практике на выбор лечения у конкретного больного влияют еще и переносимость препарата, а также его стоимость.

Бисфосфонаты должны применяться с осторожностью у женщин детородного возраста, что связано с длительным периодом их полувыведения из кости, проникновением препаратов через плаценту и возможным эффектом на скелет развивающегося эмбриона. При необходимости назначения лечения бисфосфонатами пациентам должна быть предупреждена о возможном нежелательном эффекте на плод и инфор-

мирована о необходимости длительного приема кон-трацептивных препаратов.

При отмене ГК-терапии возможно прекращение лечения противоостеопоротическими препаратами. Если длительная терапия ГК продолжается, лечение остеопороза тоже должно быть продолжено

Наблюдение за пациентами, принимающими пероральные глюкокортикоиды

Минимум врачебного наблюдения включает контроль приема пациентом рекомендованной терапии, ее дозы, достаточности получения кальция и витамина D. Необходимо выявлять новые переломы, при этом надо учитывать, что переломы ребер и позвонков особенно часты при ГК-ОП. Ежегодно следует измерять рост пациента, и при его значительном снижении (более 2 см) или появлении других признаков, позволяющих заподозрить переломы позвонков, необходимо провести рентгенографию позвоночника или, при доступности, морфометрию позвонков в боковой проекции с помощью ДРА. При возможности необходимо ежегодное измерение МПК методом ДРА.

Таким образом, остеопороз является частым осложнением при применении пероральных ГК. Отсутствуют безопасные дозы и безопасный период применения этих препаратов. Это предполагает проведение диагностических мероприятий не только у больных, длительно получающих терапию пероральными ГК, но и у пациентов, которым только планируется ее проведение. Необходимо как можно быстрее начинать лечебно-профилактические мероприятия, основной целью которых является снижение риска переломов и улучшение качества жизни больных.

SUMMARY

This review summarizes the main statements of the new clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in adult patients, published in 2013 under the auspices of the Russian Association on Osteoporosis (RAOP), the Russian Respiratory Society and the Russian Association of Rheumatologists.

Keywords: *osteoporosis, glucocorticoid-induced, recommendations, prevention, treatment.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatol Phys Med* 2000; 39:1383—1389.
2. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:933—1000.
3. Остеопороз/ под ред. О.Лесняк, Л.И.Беневоленской. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 272 с. — (серия «Клинические рекомендации»).
4. Лесняк О.М., Баранова И.А., Торощова Н.В. Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». — Ярославль. ИПК «Литера». — 2013. — 48 с.
5. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2012;23(9):2257—76.
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344—52.
7. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83—91.

8. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277—85.

9. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333—40.

10. Johnell O, de Laet C, Johansson H, Melton LJ et al. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. *Osteoporos Int* 2002;13 (suppl 1):S14.

11. Leib ES, Saag KG, Adachi JD, Geusens PP, Binkley N, McCloskey EV, Hans DB, FRAX(®) Position Development Conference Members The impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX of the 10 year risk of fracture. *J Clin Densitom* 2011; 14:212—219.

12. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19:893—899

13. van Staa TP, Abenham L, Cooper C, et al. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 51:601—607.

14. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey E. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22:809—816.

15. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.-L. et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Current Medical Research & Opinion, 2013, Vol. 29, No. 4, 2013, 1—9.

16. Compston J, Reid DM, Boisdrin J, et al., Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science Recommendations for the registration of agents for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update from the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. *Osteoporos Int* 2008; 19:1247—1250.

17. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202—211.

18. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al, Investigators STOP Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355:675—684.

19. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292—299.

20. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, et al Once-weekly oral alendronate 70mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705—1714.

21. Yilmaz L, Ozpran K, Gündüz OH, et al. Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int* 2001; 20:65—69.

22. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2309—2318.

23. Eastell R, Devogelaer J-P, Peel NFA et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000; 11:331—337.

24. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:242—247.

25. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res* 2000; 15:1006—1013.

26. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277—285.

27. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al, HORIZON investigators Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1253—1263.

28. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al, Investigators STOP Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355:675—684.

29. 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 Aug;15(8):589—602.

30. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/References_document/Calcitonin_31/WC500130149.pdf