

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ «ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН 18 ЛЕТ И СТАРШЕ»

И.А. БАРАНОВА¹, Н.В. ТОРОПЦОВА², О.М. ЛЕСНЯК³

¹ д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России;

² д.м.н., зав. лабораторией остеопороза, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;

³ зав кафедрой семейной медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор кафедры геронтологии и гериатрии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, профессор, д.м.н.



Глюкокортикоиды (ГК) эффективны в лечении различных воспалительных заболеваний и широко используются во многих областях медицины, включая трансплантологию и онкологию. По данным зарубежных исследований частота применения пероральных и парентеральных ГК не различается у мужчин и женщин, но увеличивается с возрастом. По данным исследования GLOW 3,1% женщин в постменопаузе принимают терапию пероральными глюкокортикоидами (ОГК) [1]. Однако постоянное применение ОГК в течение 3 мес. и более является одним из наиболее сильных факторов риска остеопороза и переломов. ГК уменьшают костеобразование в результате снижения функции остеобластов и увеличения апоптоза остеобластов и остеоцитов. Они также усиливают костную резорбцию, что связано с повышенным образованием лиганда рецептора активатора ядерного фактора kB (RANKL). К другим эффектам глюкокортикоидов относятся увеличение выведения кальция с мочой и нарушение его всасывания в кишечнике, а также гипогонадизм. Кроме того, определенную роль играет влияние глюкокортикоидов на нейромышечную систему, что повышает риск падений.

Снижение минеральной плотности кости (МПК) происходит в первые 3-6 мес лечения ОГК. Риск переломов также возрастает в первые 6 мес терапии. В связи с этим **консультация по глюкокортикоидному остеопорозу должна проводиться каждому больному, которому проводится или планируется длительная (≥ 3 мес) терапия ОГК.**

В настоящее время принято деление суточной дозы ОГК на низкую ($< 2,5$ мг/сут в преднизолоновом эквиваленте), среднюю ($\geq 2,5$ мг/сут, но менее 7,5 мг/сут) и высокую ($\geq 7,5$ мг/сут). Увеличение риска переломов наблюдается уже при применении низких суточных доз, а с увеличением суточной дозы риск возрастает [2]. Возможны переломы любой локализации, но наиболее высок риск развития переломов позвонков, которые часто происходят бессимптомно. После прекращения терапии ОГК потеря костной массы уменьшается и риск переломов снижается. Имеются доказательства снижения МПК и слабого увеличения риска переломов при лечении высокими дозами ингаляционных ГК и при интермиттирующем приеме ОГК [3,4].

Российские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше [5], созданы на основе ключевых положений, разработанных рабочей группой Международного Фонда остеопороза (IOF) и Европейского общества кальцифицированной ткани (ECTS) [6]. Каждое доказательство, полученное в ходе адаптации существующих рекомендаций, или же в ходе самостоятельного дополнительного поиска, а также в ходе обсуждения существующей информации с экспертами в соответствующей области, ранжировалось по уровню доказательности в соответствии с нижеприведенной схемой (табл. 1) [7].

Клиническая оценка

При остеопорозе нет характерной, в том числе ранней, симптоматики. Единственным клиническим проявлением

заболевания являются низкоэнергетические переломы. Клиническая оценка больного, принимающего ОГК, включает изучение особенностей и характера течения основного заболевания, по поводу которого назначены ОГК, прогноз в отношении длительности приема препарата и предполагаемой дозы, наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска остеопороза, переломов в анамнезе (локализацию и уровень травмы), семейный анамнез остеопороза и переломов проксимального отдела бедра у родителей, вредных привычек (табакокурение и злоупотребление алкоголем), потребление кальция с продуктами питания (D). 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 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). Больные с переломами тел позвонков часто предъявляют жалобы на боли, появление чувства «усталости» в спине в положении сидя или стоя. Указанная симптоматика является показанием для проведения рентгенографии позвоночника.

У больных, длительно принимающих ОГК, развивается глюкокортикоидная миопатия, которая может приводить к падениям и развитию переломов. Поэтому при клиническом осмотре необходимо оценить риск падений (D). Для этого используются различные тесты. Повышенный риск падений определяется при выполнении:

— теста «Встань и иди» (встать со стула, пройти 3м и вернуться обратно) более 10 сек

— стояния на одной ноге с открытыми глазами менее 10 сек

Таблица 1
Уровни доказательности, принятые при разработке данных рекомендаций

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
B	Высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай-контроль с очень низким уровнем систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
C	Когортное исследование или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

Кроме того, о высоком риске падений свидетельствуют невозможность пройти без остановки 100 м, невозможность подняться со стула без опоры на руки и частые падения.

При выполнении тестов необходимо страховать пациента от падений.

Измерение минеральной плотности костной ткани

Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра является основным методом измерения МПК у больных, принимающих ОГК (А). Это исследование необходимо для оценки степени снижения МПК и риска развития переломов (А). При возможности ДРА поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра должна проводиться всем больным, которым планируется или уже проводится длительная терапия ОГК (D).

Установлено, что ОГК-индуцированные переломы возникают при более высоких значениях МПК, чем переломы у пациентов с постменопаузальным остеопорозом [8]. В ряде исследований, выполненных на различных популяциях, было отмечено увеличение риска переломов при терапии ОГК у больных с нормальной или незначительно сниженной МПК, что может быть обусловлено воздействием ОГК на качество кости.

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 ОГК, показанием для назначения антиостеопоротических препаратов являются более высокие показатели МПК — Т-критерий $\leq -1,5$ стандартных отклонений.

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 $-2,0$ стандартных отклонений 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.

Рентгенография позвоночника

Этот метод исследования используется для выявления остеопоротических деформаций позвонков, а также для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями костной ткани. Деформационные изменения наиболее точно и объективно могут быть выявлены и оценены при рентгеноморфометрическом исследовании на боковых рентгенограммах грудного (Th4 — Th12) и поясничного (L1—L4) отделов позвоночника. Кроме того, возможно проведение морфометрического анализа позвонков с помощью ДРА в боковой проекции.

Показаниями к проведению рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции или морфометрии позвонков методом ДРА являются: боли в спине (D), снижение роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более по сравнению с возрастом в 25 лет (B), выраженный грудной кифоз (D), низкая МПК (D).

Лабораторное обследование

Рутинная лабораторная оценка у пациента, принимающего ОГК, должна включать клинический анализ крови, определение кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы и креатинина в сыворотке крови (D). Дополнительные тесты применяются в случаях необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и состояниями, которые также могут привести к развитию вторичного остеопороза (D) (табл. 2).

Маркеры образования и резорбции костной ткани в настоящее время используются для оценки скорости обмена кости. Взаимосвязь между изменениями биохимических маркеров и риском переломов при ГК-ОП не оценивалась.

Оценка 10-летнего абсолютного риска (вероятности) переломов

Прием ОГК повышает риск развития переломов независимо от показателей МПК, поэтому он включен в перечень клинических факторов риска, оцениваемых в модели Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®), разработанной ВОЗ (www.shef.ac.uk/FRAX). С помощью FRAX® у мужчин старше 50 лет и у женщин в постменопаузе можно провести оценку 10-летней вероятности возникновения основных остеопоротических переломов (клинически манифестного перелома позвонка, перелома дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плечевой кости) и отдельно перелома проксимального отдела бедра. FRAX® можно подчитать как без учета данных остеоденситометрии (например, при отсутствии доступа к денситометрическому оборудованию), так и, введя в соответствующую графу результаты остеоденситометрии шейки бедра методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

При расчете индивидуального 10-летнего абсолютного риска переломов у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе в модели FRAX® в графе «Глюкокортикоиды» надо выбирать «да», если пациент длительно (3 мес и более) принимает или принимал ОГК в любой дозе (D). При расчете FRAX® не учитывается конкретная длительность приема ОГК за исключением того факта, что при продолжительности приема ОГК менее 3 мес. в графе «Глюкокортикоиды» выбирается ответ «нет» (D). FRAX® учитывает средние дозы глюкокортикоидов ($\geq 2,5$ — $< 7,5$ мг/сут) и может недооценивать риск переломов у пациентов, принимающих более высокие дозы и, наоборот, переоценивать риск переломов у больных, принимающих лечение меньшими дозами (D). В связи с этим для расчета риска перелома у женщин в постменопаузе и мужчин в возрасте ≥ 50 лет необходимо использовать поправочные коэффициенты (D) (табл. 3).

Дальнейшая тактика врача определяется на основании следующего графика (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 па-

Таблица 2

Лабораторные исследования для исключения других причин вторичного остеопороза

Исследование	Для исключения заболеваний
Клинический анализ крови	Анемия, высокая СОЭ могут указывать на онкологическое заболевание
Креатинин, мочевина	Хронические заболевания почек
Кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, альбумин	Первичный гиперпаратиреоз, злокачественная опухоль, остеомалация, болезнь Педжета
Печеночные пробы	Хронические заболевания печени, злоупотребление алкоголем
Эстрогены, тестостерон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон	Гипогонадизм*
Антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA или антиэндомизальные антитела класса IgA	Хронические воспалительные заболевания кишечника
Общий белок и белковые фракции сыворотки крови, белок Бенс-Джонса в моче	Миеломная болезнь
25(OH)D сыворотки	Дефицит витамина D, гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия
Тиреотропный гормон	Тиреотоксикоз

*Не требуется женщинам в постменопаузе

раметров пришлось на красную зону графика, пациенту показано лечение антиостеопоротическими препаратами, если в зеленую зону — лечение можно не проводить и оценку риска перелома повторить через 1 год.

Общие рекомендации по ведению больных

Доза ОГК должна регулярно пересматриваться, следует назначать минимальные эффективные дозы и при возможности снижать их вплоть до полной отмены. Необходимо рассмотреть альтернативные способы введения (например, для наружного применения, ингаляционные и т.д.) или другие формулы глюкокортикоидов (например, будесонид), а в некоторых случаях для снижения суточной дозы глюкокортикоидов целесообразно назначение других классов препаратов (например, иммуносупрессоров). Рекомендуется рациональное питание с достаточным содержанием белка, увеличение потребления продуктов, богатых кальцием и витамином D, поддержание нормального веса тела, регулярные физические упражнения в соответствии с общим со-

стоянием, прекращение табакокурения и ограничение злоупотребления алкоголем.

Адекватное количество кальция (1200—1500 мг/сут) по возможности надо получать из продуктов питания, при необходимости дополняя недостающее его количество приемом лекарственных препаратов (А)

Следует поддерживать нормальный уровень витамина D в сыворотке крови, используя при необходимости лекарственные препараты. У большинства пациентов доза витамина D составляет 800—1000 МЕ/сут (А). Желательный уровень 25(ОН)D3 в сыворотке крови должен быть не ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), оптимальный уровень — не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л). Необходимо оценить риск падений, и в случаях высокого риска принять меры для его уменьшения (коррекция зрения, оценка и изменение домашней обстановки, коррекция принимаемых медикаментов, учет и лечение сопутствующих заболеваний, обучение правильному стереотипу движения, пользование тростью, устойчивая обувь на низком каблуке, физические упражнения на координацию и тренировку равновесия).

Показания для назначения антиостеопоротических препаратов

Алгоритмы ведения больных различного возраста представлены на рис. 2 и 3.

Антиостеопоротические лекарственные средства назначаются как с целью профилактики развития, и так и с целью лечения уже имеющегося остеопороза. Терапия должна начинаться в группе высокого риска переломов одновременно с назначением ОГК на длительный срок (3 мес и более) (А). Эффективность многих лекарственных препаратов была оценена при глюкокортикоидном остеопорозе. Однако уровень доказательности этих исследований (табл. 4) ниже, чем при постменопаузальном остеопорозе, поскольку ни в одном из исследований в качестве первичной конечной точки не оценивалось снижение риска переломов. Добавки витамина D и кальция должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения остеопороза, однако не могут быть использованы в качестве монотерапии (А).

Показанием для назначения антиостеопоротических лекарственных средств у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, которым проводится или планируется длительная (3 мес и более) терапия ОГК, является любая из следующих критериев:

- Возраст 70 лет и старше (А)
- Низкоэнергетические переломы в анамнезе или на фоне приема ОГК (А)
- Высокие дозы ОГК ($\geq 7,5$ мг/сут в преднизолоновом эквиваленте) (D)
- При измерении МПК Т-критерий $\leq -1,5$ стандартных отклонений (В)
- Высокий 10-летний риск переломов по FRAX®, превышающий порог вмешательства (D)

Показанием для назначения антиостеопоротических лекарственных средств у женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет, которым проводится или планируется длительная (3 мес и более) терапия ОГК, является наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе или на фоне приема ОГК (А). При отсутствии низкоэнергетических переломов, но наличии низкой МПК (Z-критерий ≤ -2 SD), решение о назначении лечения остеопороза принимается только при учете всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической ситуации (D).

Препаратами первого выбора для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин старше 18 лет являются алендронат, ризедронат, золедроновая кислота (А). Бисфосфонаты проникают через плаценту и могут вызвать нежелательное воздействие на кости развивающегося плода, поэтому их следует использовать с осторожностью у пациенток детородного возраста. Пациентка должна быть предупреждена о возможном нежелательном

Таблица 3
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 [9].

Доза	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	$\geq 7,5$	1,20
Основные остеопоротические переломы		
Низкая	$<2,5$	0,8
Средняя	$\geq 2,5 - < 7,5$	Без поправки
Высокая	$\geq 7,5$	1,15

Таблица 4
Уровни доказательности фармакологических вмешательств, используемых для лечения глюкокортикоидного остеопороза

Вмешательство	МПК поясничного отдела позвоночника	МПК проксимального отдела бедра	Переломы позвонков	Периферические переломы
Алендронат	А	А	В ^c	НД
Ризедронат	А	А	А ^c	НД
Золедроновая кислота	А ^a	А ^a	НД	НД
Терипаратид	А ^a	А ^a	А ^{ac}	НД
Альфакальцидол	А	А ^b	НД	НД
Кальцитриол	А	А ^b	НД	НД

^a – сравнительное исследование, ^b – данные противоречивые, ^c – не первичная конечная точка оценки, НД – нет полных данных

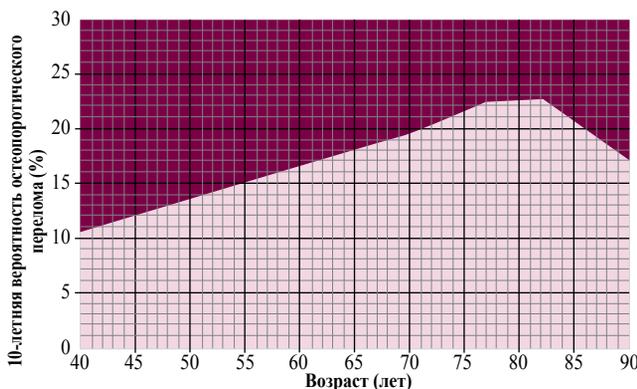


Рис. 1. Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов

эффекте на плод и информирована о необходимости длительного приема контрацептивных препаратов (D).

Терипаратид является препаратом первого выбора для лечения глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин с низкоэнергетическими переломами в анамнезе или высоким 10-летним абсолютным риском основных остеопоротических переломов по FRAX[®](A). Терипаратид также может быть назначен при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения и/или продолжающееся снижение

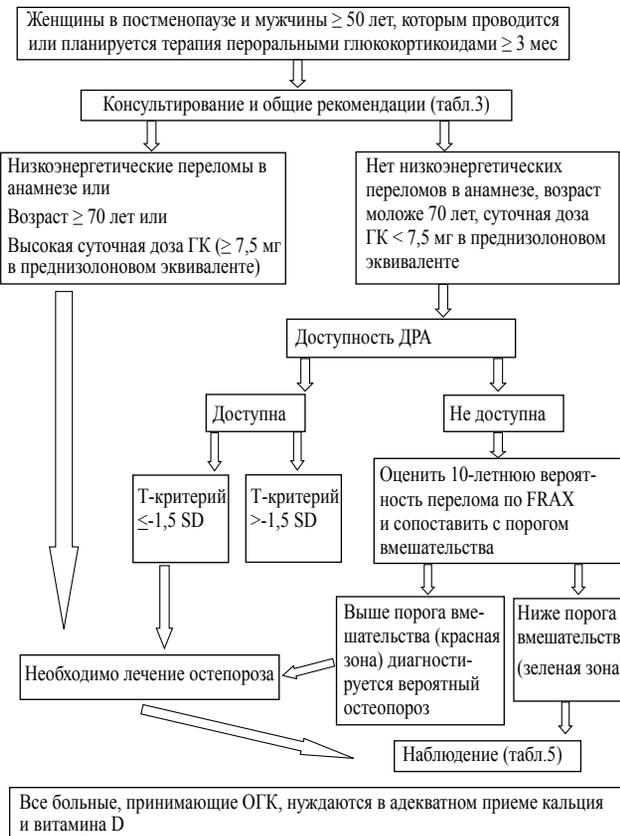


Рис. 2. Алгоритм ведения женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, которым проводится или планируется терапия пероральными глюкокортикоидами 3 мес и более.



Рис. 3. Алгоритм ведения женщин детородного возраста и мужчин < 50 лет, которым проводится или планируется терапия пероральными глюкокортикоидами 3 мес и более.

МПК), при непереносимости других препаратов для лечения остеопороза или при наличии противопоказаний для их назначения. Поскольку максимальная продолжительность терапии терипаратидом составляет 24 мес., после завершения лечения этим препаратом следует рассмотреть необходимость назначения бисфосфонатов.

Препаратом второго выбора является альфакальцидол (A)

При отмене глюкокортикоидной терапии возможно прекращение лечения противоостеопоротическими препаратами (D). Если длительная терапия ОГК продолжается, лечение остеопороза тоже должно быть продолжено (D).

Наблюдение за пациентами, принимающими ОГК

Цель противоостеопоротической терапии у пациентов, принимающих ОГК, состоит в снижении риска переломов. Необходимо корректировать суточную дозу ОГК, а при возможности ее снижать до минимальной терапевтически эффективной вплоть до полной отмены (D). Минимум врачебного наблюдения включает контроль приема пациентом рекомендованной терапии, ее дозы, достаточности получения кальция и витамина D. При доступности двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии необходимо ежегодное измерение МПК (D). Необходимо выявлять новые переломы, при этом надо учитывать, что переломы ребер и позвонков особенно часты при глюкокортикоидном остеопорозе. 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 морфометрию позвонков в боковой проекции с помощью ДРА (D). В настоящее время нет достаточных доказательств о возможности использования костных биохимических маркеров для оценки эффективности лечения у больных глюкокортикоидным остеопорозом (D).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы улучшилась осведомленность врачей о глюкокортикоидном остеопорозе, однако заболевание до сих пор плохо диагностируется и недостаточно лечится. Данная версия рекомендаций основана на международных рекомендациях и определяет основные пути профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза у взрослых больных. Вместе с тем, рекомендации не заменяют необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту.

ЛИТЕРАТУРА

- Diez-Pérez A, Hooven FH, Adachi JD, et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone 2011; 49:493–498
- 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
- van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2001; 16:581–588
- de Vries F, Bracke M, Leufkens HG, et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum 2007; 56:208–214
- Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». - Ярославль, ИПК «Литера», - 2014. - 48 с.
- 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
- Бащинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины: Учебное пособие для врачей и организаторов здравоохранения / М.: Медиасфера, 2004, 135 с.
- Luengo M, Picado C, Delrio L, et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osneoporosis – a comparative study. Thorax 1991; 46:803-6.
- 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