

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ АБСОЛЮТНОГО РИСКА ПЕРЕЛОМОВ

## В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

И.А. СКРИПНИКОВА

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологии

*В статье обсуждаются новые подходы к выявлению лиц с высоким риском переломов, развивающихся на фоне остеопороза. ВОЗ предложен инструмент для оценки индивидуального абсолютного риска (АР) переломов у мужчин и женщин, разработанный на основании использования клинических факторов риска и наличия или отсутствия данных о минеральной плотности кости в области шейки бедра. Использование АР и рассчитанного на его основе NNT в рандомизированных исследованиях будет способствовать установлению оптимальных терапевтических возможностей различных препаратов для профилактики и лечения ОП. Новые подходы в оценке риска переломов позволят более точно определять состояние костной ткани у пациента и расширить возможности применения антиостеопоротических препаратов для профилактики низкотравматичных переломов.*



Остеопороз (ОП) — хроническое заболевание, характеризующееся значительной инвалидностью и смертностью вследствие низкотравматичных переломов костей. Из современного определения ОП следует, что прочность кости зависит от костной массы и качественных характеристик (таких как микроархитектоника, скорость костного обмена, степень минерализации костной ткани и др.), изменение которых приводят к повышению риска переломов. Поэтому клиническая оценка состояния костной ткани должна включать все компоненты риска перелома. В настоящее время из независимых факторов риска (ФР) перелома минеральная плотность кости (МПК) остается единственным показателем, который может быть легко измерен в клинической практике, и поэтому остается «краеугольным камнем» в диагностике ОП. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основанным на измерении МПК, пороговым уровнем для диагноза ОП является показатель Т-критерия  $-2,5$  SD. Кроме того, согласно рекомендациям европейских руководств этот показатель служит отправной точкой для назначения патогенетической терапии ОП. В американских национальных рекомендациях использовались менее жесткие пороговые уровни: Т-критерий  $-2$  SD при отсутствии значимых ФР и  $-1,5$  SD при наличии ФР [1]. В связи с тем, что МПК является одной из детерминант прочности кости, она позволяет оценить только часть риска перелома. Это подтверждается эпидемиологическими исследованиями, в которых было показано, что у 96% женщин после 50 лет низкотравматичные переломы происходили без ОП, по данным исследования МПК [2]. Таким образом, нормальная МПК, измеренная методом ДРА, не гарантирует того, что перелом не произойдет и это свидетельствует о низкой чувствительности метода. Низкая чувствительность — одна из причин, по которой нецелесообразно проводить популяционный скрининг МПК среди всех женщин в менопаузе.

В настоящее время отсутствуют какие-либо подходящие клинические методы оценки качества костной ткани, независимо от МПК. Определение маркеров костного метаболизма становится все более доступным, однако в репрезентативных когортах не доказано соответствие их изменений степени снижения прочности кости (то есть валидность), что не позволяет использовать их для прогноза риска переломов. В то же время во многих проспективных и исследованиях случай — контроль были обнаружены и хорошо изучены потенциальные ФР переломов, которые в дальнейшем были классифицированы как независимые факторы, влияющие на риск перелома. К ним, прежде всего, относятся: низкая масса тела [3], пред-

шествующие переломы, связанные с хрупкостью костей [4], переломы бедра в семейном анамнезе [5], курение в настоящее время [6], длительное использование глюкокортикоидов *per os* [7], злоупотребление алкоголем — 3 единицы и более алкоголя (1 единица = 10 г спирта, 285 мл пива или 120 мл вина или 60 мл аперитива) [8], ревматоидный артрит [7], другие причины, вызывающие вторичный ОП [9]. Среди многих причин вторичного ОП были выделены те, которые статистически значимо повышали риск переломов: заболевания щитовидной железы, в частности нелеченый гипертиреоз и гипотиреоз, леченный высокими дозами тиреоидных гормонов; нелеченый гипогонадизм у мужчин и женщин (удаление яичников, яичек, анорексия, химиотерапия по поводу рака молочной железы, гипопитуитаризм); воспалительные заболевания кишечника, в частности болезнь Крона, язвенный колит, риск от которых остается независимым даже после исключения влияния глюкокортикоидов, являющихся неотъемлемой частью терапии этих заболеваний; длительная иммобилизация (например, повреждение спинного мозга, болезнь Паркинсона, инсульт, мышечная дистрофия, анкилозирующий спондилит); трансплантация органов; сахарный диабет 1 типа. В то время как есть убедительные доказательства связи этих факторов с риском переломов, независимость их от МПК остается неуточненной.

С помощью ряда метаанализов был изучен «вклад» этих ФР в развитие переломов и их взаимоотношения с последующей валидизацией в 11 независимых когортах, что позволяет более точно выделять пациентов с высоким риском переломов.

Вероятность перелома зависит от возраста, ожидаемой продолжительности жизни и от имеющегося относительного риска перелома, который на практике использовать сложно из-за его нестабильности. К примеру, с возрастом относительный риск перелома для определенного уровня МПК снижается из-за увеличения распространенности ОП в популяции [15]. В связи с этим в основу выявления больных, которым требуется терапия, положена стратегия поиска отдельных лиц с высоким риском переломов, и приоритетным направлением в диагностике является не факт наличия ОП, а оценка риска развития перелома [10, 11, 12]. Поэтому, согласно рекомендациям Международной ассоциации по остеопорозу (IOF) и ВОЗ, риск перелома, связанного с хрупкостью костей, должен выражаться в виде краткосрочного абсолютного риска (АР), то есть вероятности события за 10-летний период времени. Период 10 лет выбран потому, что он покрывает предполагаемую длительность лечения и включает развитие благоприятных эффектов, продолжающихся после прекращения терапии [11].

Основным преимуществом применения показателя АР является то, что он стандартизует конечные показатели различных инструментальных методов и участков измерения, применяемых для оценки риска. Более того, этот показатель позволяет учитывать наличие или отсутствие других важных факторов риска переломов, кроме МПК, и представлять все в единой системе измерений. Приоритет АР заключается также и в том, что его удобнее использовать в экономическом анализе и экономическом моделировании здоровья населения.

Метод оценки АР переломов (калькулятор) разработан в Англии экспертной группой специалистов под руководством J. Kanis, на основании взаимодействия клинических ФР переломов, возраста и наличия или отсутствия данных о МПК. Используя компьютерную программу FRAX TM tool, можно рассчитать 10-летнюю вероятность перелома отдельно для шейки бедра и других типичных переломов, связанных с ОП (предплечья, плечевой кости, симптоматических переломов позвонков, включая и бедро), у лиц в возрасте от 40 до 90 лет [13]. Калькулятор доступен бесплатно для всех пользователей Интернета по адресу <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Возможность перелома в течение последующих 10 лет может быть рассчитана у жителей тех стран, для которых установлена категория популяционного риска переломов. Страны, в том числе и Россия, которые на сегодняшний день не ранжированы по риску переломов (из-за отсутствия полных эпидемиологических данных и оценки популяционного риска переломов), могут использовать категорию страны, показатели распространенности переломов в которой сходны с локальными статистическими данными [14]. Распространенность переломов разных локализаций в России в среднем близка к европейским странам (Англии, Германии), отнесенным к высокой категории риска, поэтому при использовании калькулятора у русских граждан можно вписать в графу «Страна» Англию или Германию [16].

Предлагаемая модель оценки АР имеет определенные ограничения: а) не оценивает уровни (степень выраженности) факторов риска: например, два предшествующих перелома имеют в 2 раза больший вес в оценке суммарного риска, чем один предшествующий перелом, но в модели это не учитывается; глюкокортикоиды также оказывают дозозависимый вклад в формирование суммарного риска, б) в модели FRAX используется только МПК (Т-критерий) шейки бедра, и нельзя использовать результаты измерений в других локализациях, так как Т- и Z-критерии очень зависят от оборудования, на котором проводится измерение костной массы. Только у женщин (но не у мужчин) можно использовать общий показатель МПК проксимального отдела бедра (Total hip). В модели учитываются только клинически выраженные переломы позвонков, и это может снизить показатель риска при наличии у пациента бессимптомных переломов, диагностированных морфометрически.

Таким образом, модель оценки АР, как и любая математическая модель, не может предусмотреть все сценарии развития заболевания, и в практической деятельности надо полагаться на профессионализм и клиническое мышление врача.

В настоящее время не существует общепринятой точки зрения, какое значение АР считать высоким, средним или низким. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ пороговые уровни риска должны отличаться в каждой стране, в зависимости от экономической эффективности (соотношения стоимость/эффективность) препаратов используемых, для лечения ОП. В канадских клинических рекомендациях принята следующая классификация АР

всех представленных в модели FRAX низкотравматических переломов: низкий риск <10%, средний — 10—20%, высокий > 20%. Если принимать во внимание только шейку бедра, АР > 3 считается высоким [17].

Общие подходы к оценке АР, представленные в европейских рекомендациях по остеопорозу, показаны на рис. 1. Согласно алгоритму оценки АР переломов МПК должна измеряться только у пациентов со средней вероятностью, то есть в тех случаях, когда измерение МПК может повлиять на принятие решения о начале терапии. В некоторых случаях у пациентов с высоким риском, например, с наличием предшествующих переломов, лечение можно начинать без результатов денситометрии. Однако, если есть возможность измерения МПК, ее надо проводить с целью последующего наблюдения за эффективностью терапии.

Важной клинической проблемой является определение пороговых критериев АР для начала терапии. В Швеции для женщин в возрасте 50 лет пороговым уровнем для вмешательства по соотношению стоимость/эффективность является АР перелома шейки бедра на уровне 1,3%. Этот критерий для возрастов 55, 65, 75 и 85 лет увеличивается до 2,1%, 4,2%, 8,8% и 17,4% соответственно [18]. В канадских клинических рекомендациях предлагается схема терапевтического вмешательства, основанная на оценке АР, представленная на рис. 2.

В Великобритании алгоритм назначения терапии, основанный на оценке АР, позволяет начинать лечение у пациентов с предшествующими переломами при минимальной травме и в возрасте  $\geq 65$  лет с наличием других ФР (группы высокого риска развития переломов) без измерения МПК, поскольку экономически обоснован вклад этих ФР в развитие переломов независимо от МПК. Женщинам младше 65 лет, не имеющим переломов, для назначения терапии должно быть рекомендовано измерение МПК. У этого контингента терапевтическая тактика определяется сочетанием ФР и МПК (рис. 3).

Более объективно следует оценивать АР переломов у людей, еще не начавших лечение, поскольку на фоне лечения показатель риска переломов будет переоценен в зависимости от эффективности проводимой терапии.

В настоящее время в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) эффективности антиостеопоротических препаратов для оценки снижения риска переломов используется показатель относительного риска (ОР), который представляет собой соотношение рисков у пациентов, получающих препарат, и в контрольной группе. Снижение относительного риска — это величина, на которую риск перелома снижается при приеме препарата, если риск перелома в контрольной группе принять за 100%. Величина ОР всегда больше, чем АР, выглядит более убедительно, и поэтому ее выбирают для демонстрации клинической эффективности в РКИ. Однако результат, представленный с помощью ОР, и показателя снижения ОР не вполне отражает истинные результаты испытания именно из-за того, что эти цифры — относительные. Обычно ОР используется для того, чтобы оценка эффекта вмешательства была менее зависимой от того, в каких условиях, при каком исходном риске проводится вмешательство. Поскольку рандомизацией и включением больших групп пациентов мы пытаемся нивелировать эти факторы, то роль ОР становится небольшой. АР — это шанс получить новый перелом за определенный период лечения, он определяется как соотношение произошедших новых переломов к количеству рандомизированных пациентов.

Снижение АР — разница между АР перелома на лечении и в контрольной группе. Таким образом, сниже-

**Таблица 1.**  
**Препараты, используемые для профилактики**  
**постменопаузального ОП**

| Препарат                          | Дозы, продолжительность исследования       | Показания              | Исследования (количество больных – n)                                                                     | NNT         |                             |
|-----------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------|
|                                   |                                            |                        |                                                                                                           | Шейка бедра | Все периферические переломы |
| Кальций ++ витамин D <sub>3</sub> | 1000 мг Ca 800 МЕ вит. D (18 мес.)         | Первичная профилактика | M.C. Chapuy, 1992 г. n=3270 постменопаузальных женщин                                                     | 56          | 29                          |
| Кальций ++ витамин D <sub>3</sub> | 500 мг Ca 700 МЕ вит. D (3 года)           | Первичная профилактика | B. Dawson-Hughes, 1997 г. n=389 женщин и мужчин                                                           | –           | 14                          |
| Кальций ++ витамин D <sub>3</sub> | 1000 мг Ca 800 МЕ вит. D (45 мес.)         | Вторичная профилактика | «RECORD» A.M. Grant 2005 г. n=5292 женщины и мужчины с низкотравматичными переломами                      | н. д.       | н. д.                       |
| Витамин D (холекальциферол)       | 1000 мг Ca 700–800 МЕ Вит. D 400 МЕ вит. D | Первичная профилактика | H.A. Bischoff-Ferrari 2005 г. Метаанализ n=9294 (шейка бедра) n=9820 (все периферические переломы) n=3722 | 45          | 27                          |
|                                   |                                            |                        |                                                                                                           | н. д.       | н. д.                       |

Н.д. – незначительные различия в частоте переломов в основной группе и группе, получающей плацебо.

**Таблица 2.**  
**Препараты, используемые для лечения**  
**постменопаузального ОП**

| Препарат         | Дозы, продолжительность исследования            | Исследования (количество больных – n)                                                                                | NNT                              |                    |                             |
|------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|-----------------------------|
|                  |                                                 |                                                                                                                      | позвоночник                      | ШБ                 | Все периферические переломы |
| Алендронат       | 5 мг (2 года)<br>10 мг (2 года)<br>(4,5 года)   | «FIT», S.R. Cumming, 1998 г. Женщины с постменопаузальным ОП с переломами и без них, n=4432                          | 34                               | 91                 | –                           |
| Ризедронат       | 2,5 мг (1 год)                                  | «VERT-NA», S.T. Harris, 1999 г. женщины с постменопаузальным ОП с переломами позвоночника                            | 20                               | 91                 | 31                          |
|                  | 5 мг (2 года)                                   | «VERT-MN», J. Reginster, 2000 женщины с постменопаузальным ОП с переломами позвоночника                              | 10                               | –                  | 39                          |
| Ибандронат       | 2,5 мг или 20 мг 12 дней каждые 3 мес. (3 года) | «BONE», C.H. Chesnut, 2004. женщины с постменопаузальным ОП с переломами позвоночника, n= 2946                       | 20                               | н.д.               | н.д.                        |
| Золедронат       | 5 мг в/в 1 раз в год (3 года)                   | «HORIZON», P.F.T. D.M. Black, 2007 г. Женщины с постменопаузальным ОП с переломами позвоночника, n= 7736             | 13                               | 91                 | 37                          |
|                  |                                                 | «HORIZON», Konneth W.L. (в течение 90 дней после операции по поводу перелома шейки бедра), женщины и мужчины, n=2127 | 48                               | н. д.              | 32                          |
| Кальцитонин      | 100,200,400 МЕ в день (5 лет)                   | «PROOF», C.H. Chesnut, 3rd, 2000 г. Женщины с постменопаузальным ОП с переломами позвоночника, n=1255                | 13 (200 МЕ в день)               | н. д.              | н. д.                       |
| Ралоксифен       | 60 мг и 120 мг в день (2 года)                  | «MORE», B. Ettinger, 1999 г. женщины с постменопаузальным ОП, n=7705                                                 | 29 (60 мг)<br>21 (120 мг в день) | н. д.              | н. д.                       |
| Стронция ранелат | 2 г в день (3 года)                             | «SOT», P.J. Meunier, 2004 г. женщины с постменопаузальным ОП с переломами позвоночника, n=1649                       | 9                                | –                  | –                           |
|                  |                                                 | «TROPOS», J.Y. Reginster, 2005 г. женщины с постменопаузальным ОП, n=5091                                            | –                                | Подгруппа ≥ 74 лет | 59                          |
| Терапаратид      | 20 мг и 40 мг                                   | A.B. Hodsmann, 2005 женщины с постменопаузальным ОП с переломами позвоночника, n=1637                                | 11(20 мг)<br>10(40 мг)           | –                  | 33 (для 2 групп)            |

Н.д. – незначительные различия в частоте переломов в основной группе и группе, получающей плацебо.



**Рис. 1.**

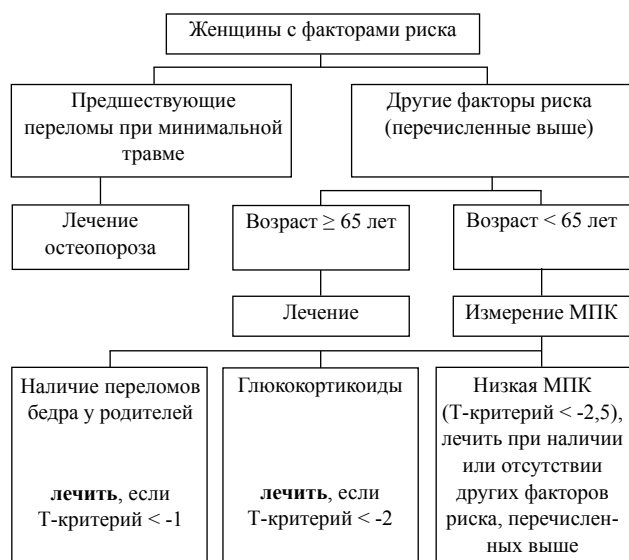
**Алгоритм оценки вероятности перелома**  
(Из Looker A.C., et al. J Bone Miner Res 12: 1761–1768)



**Рис. 2.**

**Алгоритм терапевтического вмешательства у женщин и мужчин > 50 лет. — Канадские рекомендации**

\*использование глюкокортикоидов или длительная иммобилизация.  
(Из Siminosky K. et al. Can Assoc Radiol J. 2005; 56(3): 178-88).



**Рис. 3.**

**Алгоритм терапевтического вмешательства у женщин > 50 лет — Британские рекомендации**  
(Адаптировано из Kanis J.A. et al. Osteoporosis Int. 2008)

ние АР наиболее точно и с наименьшими искажениями отражает ту пользу, которую дает метод, и этот показатель иногда называют полезностью вмешательства (therapeutic benefit) [10]. С помощью АР легко определить число больных, которых необходимо пролечить (number need to treat — NNT), чтобы избежать одного неблагоприятного исхода или осложнения. NNT — это величина, обратная снижению АР (1/АР), она различается при вмешательствах различными группами препаратов. В последнее время NNT используется как один из основных критериев эффективности лекарственных препаратов для лечения ОП, наряду с их способностью снижать риск переломов [19]. На основании проведенных РКИ рассчитан NNT почти для всех препаратов, применяемых в настоящее время для профилактики и лечения ОП (табл. 1, 2). Например, при лечении ранелатом стронция необходимо пролечить 9 человек, чтобы предотвратить один перелом позвонка, и 48 человек — для предотвращения 1 перелома шейки бедра, а при использовании бисфосфонатов — 20 человек для предотвращения перелома позвонка и 91 человека — для предотвращения перелома шейки бедра. «Нормы» NNT не существует. Приемлемые величины NNT определяются экономическими факторами. Следует также помнить, что NNT всегда будет более низким в случае, когда неблагоприятный исход или осложнение встречаются часто в популяции (например, переломы позвонков), и значительно более высоким, если клинический исход встречается редко. Экономическая эффективность препаратов в предотвращении переломов у мужчин и женщин, у которых АР перелома бедра варьировал между 1% и 10%, зависела от возраста [20].

Необходимо помнить, что сравнивать между собой показатель NNT вышеприведенных исследований некорректно, так как исследования проводились в разное время с различным дизайном, возраст и количество пациентов в них отличались, то есть исследования не были прямыми сравнительными.

Сравнительная характеристика влияния различных вмешательств на АР может быть использована для установления терапевтических возможностей («терапевтических окон») различных антиостеопоротических препаратов. Кроме того, с помощью АР можно установить мишени для действия препарата, играющие основную роль в предотвращении переломов, использовать определенные препараты; в тех клинических сценариях, где они доказали максимальную экономическую эффективность.

Таким образом, новые подходы в диагностике ОП, основанные на оценке вероятности развития переломов за 10-летний период, и определение пороговых уровней фармакологического вмешательства, основанных на анализе стоимость/эффективность, будут способствовать большему охвату населения профилактическими мероприятиями, рациональному использованию диагностических технологий и целенаправленному назначению специфических препаратов для лечения ОП. Использование АР в РКИ будет способствовать установлению оптимальных терапевтических возможностей различных препаратов для профилактики и лечения ОП.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Osteoporosis Foundation. Analyses of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis: a basis for development of practice guidelines. *Osteoporosis Int* 1998; 8(suppl 4): 1—88 (15)

2. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., et al. Ten year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2001; 30: 251—258.

3. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johanson H., Johnell O., Delmas P.D., et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta – analysis. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1330 – 1338.

4. Johnell O., Kanis J.A., Oden A., Johanson H., De Laet C., Delmas P.D., et al. Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1185—1194. Erratum (2007) *J Bone Miner Res*. 22: 774.

5. Kanis J.A., Johanson H., Oden A., Johnell O., De Laet C., Eisman J.A., et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta – analysis. *Bone* 2004; 35: 1029—1037.

6. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johanson H., De Laet C., Eisman J.A., et al. Smoking and fracture risk: a meta – analysis. *Osteoporosis Int* 2006; 16: 155—162.

7. Kanis J.A., Johanson H., Oden A., Johnell O., De Laet C., Melton III L.J., et al. A meta – analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2000; 19: 893—899.

8. Kanis J.A., Johanson H., Johnell O., Oden A., De Laet C., Eisman J.A., et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 737—742.

9. Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, Sheffield.

10. Kanis J.A., Gluer C.C. for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 192—202.

11. Kanis J.A., Black D., Cooper C., et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2002; 3: 527—536.

12. National Institutes for Health Consensus development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785—795.

13. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johanson H. and McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008 April; 19(4): 385—397.

14. Kanis J.A., Johnell O., De Laet C., Johanson H., Oden A., Ogelsby A.K. International variations of hip fracture probability; implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1237—1244.

15. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., et al. Risk of hip fracture in Sweden according to relative risk: An analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporosis Int* 2000. 11: 120—127.

16. Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк) // М.: ГЭОТАР-Медиа 2008; 176 с.

17. Siminosky K., Leslie W.D., Frame H et al. Recommendation for bone mineral density reporting in Canada. *Can Assoc Radiol J* 2005; 56(3): 178—188.

18. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., et al. Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone* 2002; 13: 26—31.

19. MacLaughlin E.J., Cynthia L.R. ASHP therapeutic position statement on the prevention and treatment of osteoporosis in adults. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65:343—357.

20. Cooper C., Gehlbach S. Identification of patient in need of antiosteoporotic treatment: who to treat today? *Medicographia* 2006; 1: 13—19.