

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Лікування та профілактика глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу у світлі останніх рекомендацій ACR (2010)

«Невеликі дози глюкокортикоїдів, як келих вина, можуть бути корисні багатьом пацієнтам, великі ж дози глюкокортикоїдів, як пляшка вина, шкідливі усім».

Т. Пінкус

Широке застосування глюкокортикоїдів (ГК) у клініці внутрішніх захворювань бере витоки з 1927 року, коли три групи дослідників – Hartman та співавтори, Rogoff та Stewart – продовжили життя адреналектомованим тваринам шляхом введення жиророзчинної фракції тканин надниркових залоз. З 1930 року екстракт надниркових залоз використовують у лікуванні хвороби Аддісона. У подальшому група вчених у складі професора Е.К. Кендалла, професора Т. Райхтейна, доктора В. Вінтерштейнера виділили кортизон з екстракту бичачих надниркових залоз.



І.Ю. Головач

Проте історія застосування ГК у клінічній медицині нерозривно пов'язана з розвитком ревматології, а саме з клінічними спостереженнями лікаря-ревматолога Філіпа Шоултера Хенча (клініка Мейо, США). 21 вересня 1948 року 29-річній жінці з ревматоїдним артритом було зроблено першу ін'єкцію доз високі дози кортизону (100 мг) з виразним клінічним ефектом, що започаткувало еру сучасної глюкокортикоїдної терапії (ГК-терапії). Згодом Хенч згадував, що впродовж наступних трьох днів стан пацієнтки істотно покращився, і позитивна динаміка спостерігалася й надалі, доки дозу кортизолу не було знижено до 25 мг. Це було першим доказом високої клінічної ефективності ГК у хворих на ревматоїдний артрит.

1950 року за відкриття глюкокортикоїдних гормонів та створення на цій основі глюкокортикоїдних препаратів Філіп Шоултер Хенч, Тадеуш Рейхтейн та Едвард Келвін Кендалл були відзначені Нобелівською премією в галузі медицини і фізіології.

Відкриття, синтез і застосування ГК – одне з найвидатніших досягнень медицини минулого століття.

Побічні ефекти ГК різноманітні, але найчастішим і найтяжчим ускладненням є ГК-індукований остеопороз, який розвивається у пацієнтів будь-якого віку і статі на тлі застосування ГК. Дослідження, проведені в 90-х роках ХХ ст. та на початку ХХІ ст., дозволили зробити висновок про негативний вплив ГК на кісткову систему і встановити деякі закономірності цього впливу. Так, найшвидша втрата кісткової маси спостерігається вже в перші 3-6 міс системного застосування ГК. У перші 6-12 міс ГК-терапії зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) становить від 3 до 27%, а надалі коливається в межах 3-5-7% щорічно. Відсутність належної профілактики для запобігання цьому процесу призводить до формування значної частки хворих із ГК-індукованим остеопорозом серед пацієнтів, які змушені протягом тривалого часу застосовувати гормони. Остеопенічний синдром діагностують у 45,3% хворих, а остеопороз – у 50,67% пацієнтів, які постійно приймають ГК більше року. Системне використання ГК найбільше впливає на якісні показники структурно-функціонального стану кістки і губчасту тканину, що зумовлює значне зниження межі переломів у пацієнтів з ГК-індукованим остеопорозом. Найвагоміші порушення стану кісткової тканини на тлі системної ГК-терапії встановлено в групі хворих молодого віку (20-44 роки), в перше п'ятиріччя постменопаузи та впродовж першого року застосування стероїдів. Порівняно з особами, які не приймають ГК, відносний ризик переломів стегна під час використання ГК

збільшується в 1,7 раза при добовій дозі ГК <10 мг і у 2 рази – при добовій дозі >10 мг, а ризик переломів хребців – у 2,7 і 3,2 раза відповідно. Поєднання тривалості прийому, високих доз і постійного режиму введення ГК зумовлює драматичне зростання ризику переломів. Так, у пацієнтів, які постійно приймають ГК у дозі >10 мг/добу більше 90 днів, ризик переломів стегна зростає в 7 разів, а ризик переломів хребців – у 17 разів. Дослідження довели, що відносний ризик переломів збільшується лінійно на тлі застосування дози <20 мг/добу, але експоненційно – у разі прийому дози >20 мг/добу.

Результати проведених досліджень останнього десятиріччя зумовили зміни критеріїв, що визначають необхідність обстеження, профілактики і лікування пацієнтів, які отримують системну ГК-терапію. Так, мінімальна тривалість прийому ГК зменшилася з 6 до 3 міс. Лікувальні та профілактичні заходи залежать від статі і віку пацієнтів. Змінилися уявлення щодо порогової добової дози ГК – вона знизилася із 7,5 до 2,5 мг. Втім, суперечливим залишається питання про межове значення МЩКТ, за якого потрібно проводити лікування. Зміни стратегії і тактики ведення хворих із ГК-індукованим остеопорозом продемонстровано в клінічних рекомендаціях:

- канадські рекомендації з профілактики і лікування ГК-індукованого остеопорозу (2000);
- рекомендації Американської колегії ревматологів (ACR) 1996 року, перегляд 2001 і 2010 року;
- австралійські (2001);
- англійські 2002 року, перегляд 2004 року;
- рекомендації Американського ендокринологічного товариства (2003);
- російські 2005 року, перегляд 2009 року;
- голландські (2004);
- японські (2005);
- бразильські (2012);
- українські (2011);
- європейські (IOF і ECTS) – основа для розробки керівних принципів щодо управління ГК-індукованого остеопорозу (2012).

Найперші рекомендації Американської колегії ревматологів (1996) стосувалися пацієнтів, які вже розпочали тривалий прийом ГК. У рекомендаціях зазначено, що добова доза, яка б вимагала уваги лікаря, становить 7,5 мг (у перерахунок на преднізолон); тривалість прийому – понад 6 міс. 2000 року з'явилися результати широкомасштабного когортного дослідження, які продемонстрували збільшення ризику переломів кісток на тлі використання дози ГК <5 мг/добу. Ці дослідження вказали на відсутність «безпечних» доз ГК та необхідність лікувальних-профілактичних заходів у всіх

пацієнтів, яким проводиться чи планується проведення тривалої системної ГК-терапії. Після перегляду рекомендацій ACR 2001 року було знижено добу дозу ГК до 5 мг, а також тривалість прийому до 3 міс. Ризедронат і алендронат було рекомендовано як препарати першої лінії для профілактики та лікування ГК-індукованого остеопорозу в усіх жінок у постменопаузі та в чоловіків, яким розпочато тривалу системну терапію ГК у дозі >5 мг/добу, або за низьких значень МЩКТ (менше -1,0 SD за Т-критерієм). Як препарат другої лінії розглядали кальцитонін. У Канадських рекомендаціях 2002 року вперше було акцентовано увагу на необхідності проведення денситометрії у пацієнтів, які тривало приймають ГК, не тільки з діагностичною метою, а й для моніторингу ефективності терапії, а головним чинником ризику переломів визначено тривалий прийом ГК (понад 3 міс). Уперше також було виділено дві групи пацієнтів високого ризику:

1) пацієнти, які розпочали або тривало отримують терапію ГК у дозі >7,5 мг/добу понад 3 міс, – таким хворим необхідне лікування;

2) пацієнти, які отримують ГК у дозі <7,5 мг/добу понад 3 міс, – у таких хворих обов'язковим є вимірювання МЩКТ.

2010 року опубліковано рекомендації ACR останнього перегляду щодо профілактики і лікування ГК-індукованого остеопорозу. У них чітко вказано на необхідність врахування індивідуальних факторів ризику переломів та остеопорозу, які сформульовано таким чином:

- низький індекс маси тіла;
- родинний анамнез переломів кісток;
- куріння;
- вживання ≥3 порцій алкоголю на добу;
- висока щоденна доза ГК;
- висока кумулятивна доза ГК;
- внутрішньовенна пульс-терапія ГК;
- зниження МЩКТ, що перевищує показники належних змін.

На підставі цих чинників, а також значень FRAX, формуються групи пацієнтів із низьким, середнім і високим ризиком виникнення переломів та залежно від цього пропонується здійснювати профілактичні і лікувальні заходи. У всіх групах осіб, яким проводиться ГК-терапія чи планується її проведення, необхідно призначати корекцію способу життя; серед цих рекомендацій найважливішими напрямками є додатковий прийом кальцію та вітаміну D.

Протягом тривалого часу незмінним підходом до профілактики ГК-індукованого остеопорозу є використання мінімально ефективних терапевтичних доз ГК, по можливості зниження їх дози на тлі прийому препаратів для локального застосування, збалансована дієта з достатнім споживанням кальцію, адекватне фізичне навантаження, виключення куріння і вживання алкоголю. Комбінацію кальцію і вітаміну D слід призначати всім хворим, які розпочали прийом ГК. Доза вітаміну D для дорослих становить 800 МО/добу, а елементарного кальцію – 1200-1500 мг/добу, включаючи харчування (табл. 1). Саме ці рекомендації мають найвищий ступінь доказів – А.

Профілактика ГК-індукованого остеопорозу спрямована насамперед на раціональне лікування основного захворювання, запобігання втраті кісткової маси у пацієнтів з остеопенією або нормальною МЩКТ у осіб, які розпочинають терапію ГК (первинна профілактика). Запобігання подальшій втраті кісткової маси і переломам у пацієнтів з низькою МЩКТ та/або наявністю переломів в анамнезі на тлі ГК-терапії слід розглядати як вторинну профілактику остеопорозу або лікування.

У Бразильських рекомендаціях (2012) виділено групи пацієнтів щодо необхідності проведення профілактичних заходів у разі планування тривалої системної ГК-терапії:

Таблиця 1. Рекомендації щодо корекції способу життя пацієнтів, які розпочали ГК-терапію в будь-якій дозі з очікуваною тривалістю понад 3 міс (ACR, 2010)

Рекомендації	Рівень доказів
Регулярні фізичні навантаження	С
Відмова від куріння	С
Уникання надмірного прийому алкоголю (>2 доз на добу)	С
Контроль ризику падінь	С
Харчове консультування щодо прийому кальцію та вітаміну D	С
Вихідне проведення DEXA	С
Оцінка ризику падінь	С
Визначення сироваткового рівня 25-гідроксिवітаміну D	С
Оцінка і контроль зросту	С
Оцінка наявності попередніх переломів хребців унаслідок крихкості	С
Оцінка рентенограм хребта для верифікації переломів у пацієнтів, у яких ініціюється ГК-терапія або які отримують ГК у дозі >5 мг/добу	С
Прийом кальцію у дозі 1200-1500 мг/добу	А
Додавання вітаміну D	А

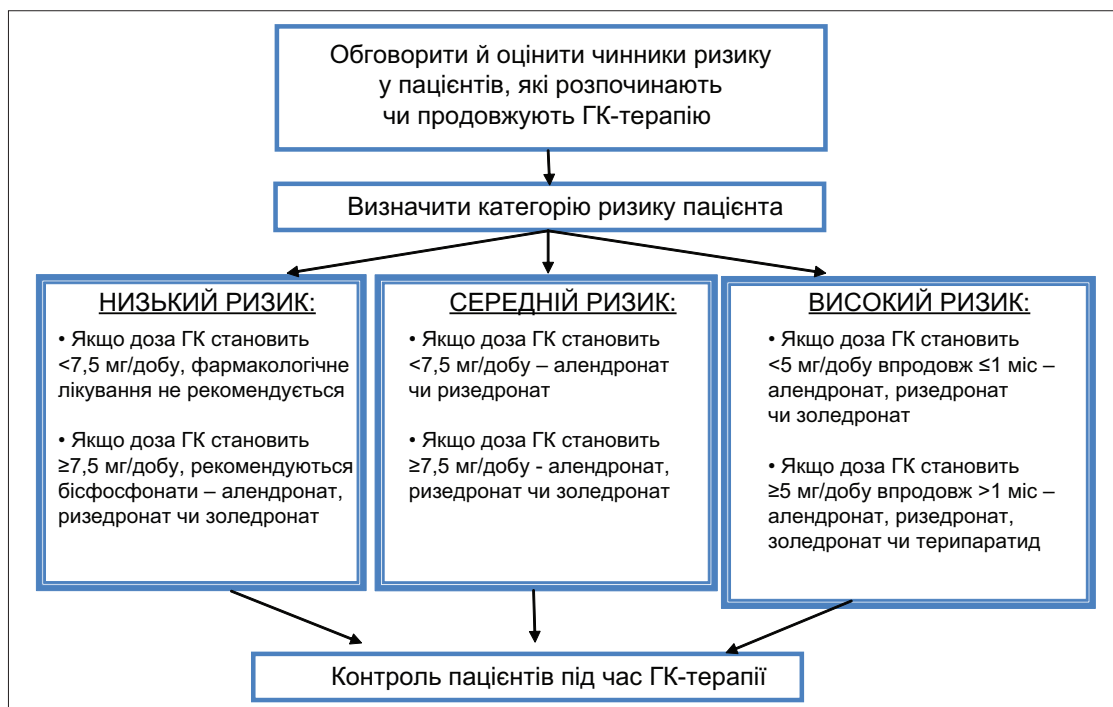


Рис. 1. Концепція ACR (2010) щодо запобігання та лікування остеопорозу, викликаного ГК, у жінок постменопаузального періоду та в чоловіків віком понад 50 років, які приймають ГК або яким планується проведення тривалої ГК-терапії

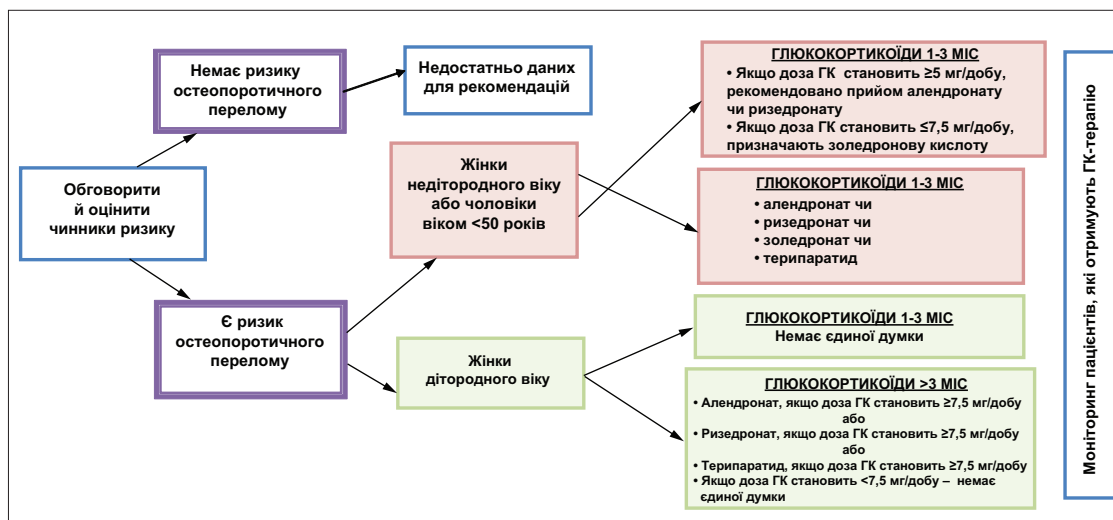


Рис. 2. Концепція ACR (2010) щодо запобігання та лікування остеопорозу, викликаного ГК, у жінок пременопаузального періоду та в чоловіків віком до 50 років, які приймають ГК або яким планується проведення тривалої ГК-терапії

• жінки в постменопаузі і чоловіки віком ≥ 50 років з низьким ризиком переломів (FRAX) на тлі використання ГК у дозі $\geq 7,5$ мг/добу;

• жінки в постменопаузі і чоловіки віком ≥ 50 років із середнім ризиком переломів (FRAX) на тлі використання будь-якої дози ГК;

• жінки в постменопаузі і чоловіки віком ≥ 50 років з високим ризиком переломів (FRAX) на тлі використання будь-якої дози ГК;

• жінки у пременопаузі (без вірогідної вагітності) і чоловіки віком < 50 років з переломами через крихкість в анамнезі, які отримували ГК у дозі ≥ 5 мг/добу упродовж 1-3 міс;

• жінки у пременопаузі з переломами через крихкість в анамнезі, які приймали ГК протягом ≥ 3 міс у дозі $\geq 7,5$ мг/добу.

У рекомендаціях ACR (2010) запропоновано виділяти групи ризику пацієнтів – пацієнти низького, середнього і високого ризику на підставі вивчення індивідуальних чинників ризику й оцінки FRAX, а також проводити лікувальні та профілактичні заходи залежно від віку і статі пацієнтів (рис. 1 і 2).

Отже, у лікуванні пацієнтів із ГК-індукованим остеопорозом препаратами першої лінії є бісфосфонати – алендронат, ризедронат і золедронат. Вони рекомендовані для профілактики та лікування ГК-індукованого остеопорозу у всіх жінок у постменопаузі і в чоловіків, яким розпочато тривалу терапію ГК у дозі > 5 мг/добу або які мають низькі показники МШКТ (менше ніж -1SD за T-критерієм). Жінкам репродуктивного віку з низькою МШКТ бісфосфонати можуть бути призначені на тлі обов'язкового застосування контрацептивів.

Препарати вітаміну D і кальцію мають бути обов'язковим компонентом будь-якої схеми лікування хворих на остеопороз, які тривало приймають ГК за різними медичними показаннями. Проте їх використання в монотерапії на тлі лікування ГК є недостатнім для запобігання зниженню МШКТ і ризику переломів. Основною метою застосування активних метаболітів вітаміну D (кальцитріолу, альфакальцидолу) у пацієнтів з різними формами остеопорозу є нормалізація рівня D-гормона в організмі для реалізації його ефекту. Однією з найважливіших патогенетичних ланок розвитку ГК-індукованого остеопорозу є порушення синтезу D-гормона на рівні нирок. З урахуванням цієї особливості патогенезу ГК-індукованого остеопорозу найбільш ефективною є корекція дефіциту D-гормона з використанням активних метаболітів вітаміну D.

Усім пацієнтам, які отримують ГК, поряд із призначенням бісфосфонатів обов'язково необхідно проводити корекцію дефіциту D-гормона і відновлення балансу кальцію із застосуванням вітаміну D (800 МО/добу). Проте оскільки додавання вітаміну D з кальцієм не запобігає втраті кісткової маси у пацієнтів, які отримують терапію ГК в середньотерапевтичних і високих дозах, у них варто надавати перевагу активним метаболітам вітаміну D (альфакальцидол) з/без кальцію. Активні метаболіти вітаміну D можуть бути рекомендовані для профілактики ГК-індукованого остеопорозу. Комбінація бісфосфонат + активний метаболіт вітаміну D (1 мкг/добу) більш ефективна у запобіганні переломам, ніж комбінація вітаміну D + бісфосфонат.

Узагальнюючи вищесказане, необхідно зазначити, що профілактика ГК-індукованого остеопорозу показана всім пацієнтам, яким планується довготривала (понад 3 міс) терапія ГК у дозі > 5 мг/добу. Первинна профілактика полягає у запобіганні розвитку остеопорозу у пацієнтів, які отримують системну терапію ГК у дозі $> 7,5$ мг/добу понад 3 міс, вторинна – у запобіганні втраті кісткової маси і переломам у пацієнтів зі зниженою МШКТ та/або наявністю переломів в анамнезі.

У таблицях 2 і 3 представлено рекомендації ACR (2010) для різних груп пацієнтів.

Рекомендації з фармакологічного лікування жінок у пременопаузі об'єднані з рекомендаціями для чоловіків, молодших 50 років. Вважається, що ці групи схожі, оскільки фактори ризику, які впливають на ризик переломів, чітко не визначені для обох груп, немає також чітких даних щодо ефективних методів лікування в цих вікових групах. Водночас інструмент FRAX також має обмеження у використанні у жінок у пременопаузі і в чоловіків, молодших 40 років. З огляду на ці причини експерти дійшли висновку про можливість розробки рекомендацій тільки для тих пацієнтів, які мають остеопоротичні переломи внаслідок крихкості, тобто для осіб з високим ризиком повторних переломів.

Таким чином, 2010 року ACR запропонувала оновлену версію рекомендацій для пацієнтів, які отримують системну ГК-терапію. Якщо рекомендації ACR 2001 року акцентували увагу на відмові від куріння, уникненні

надмірного вживання алкоголю, адекватному споживанні кальцію і вітаміну D, то до нових рекомендацій включено позиції щодо необхідності консультування і моніторингу стану пацієнтів, оцінки схильності до падінь, статусу D-гормона. Рекомендації також розроблено для груп пацієнтів з переломами кісток внаслідок крихкості в анамнезі та їх відсутністю. У нових рекомендаціях застосування золедронованої кислоти і терипаратиду запропоновано для лікування пацієнтів поряд з алендронатом і ризедронатом, що суттєво розширило можливості терапії. Мінімальною дозою ГК, що вимагає ініціації профілактичних і лікувальних заходів, визначено 5 мг/добу (перерахунок на преднізолон), а найменш тривалим терміном прийому ГК, що потребує проведення профілактичних заходів, – 3 міс.

Отже, ГК-індукований остеопороз є серйозною проблемою для пацієнтів, які тривало приймають ГК. За останні 20 років наші знання щодо епідеміології та патофізіології цього захворювання істотно розширилися, з'явилися препарати з доведеною ефективністю для його профілактики і лікування. Однак значна кількість досліджень свідчить про серйозні недоліки в організації допомоги пацієнтам з ГК-індукованим остеопорозом. Розроблені клінічні рекомендації покликані покращити розуміння проблеми ГК-індукованого остеопорозу та вдосконалити методи лікування і профілактики цього захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції. 3

Таблиця 2. Фармакологічні рекомендації для жінок у постменопаузі і для чоловіків віком > 50 років, які розпочинають ГК-терапію з очікуваною тривалістю > 3 міс, або на тлі застосування ГК протягом не менше 3 міс

Рекомендації	Рівень доказів
Пацієнти низького ризику: Алендронат у разі прийому преднізолону у дозі $\geq 7,5$ мг/добу або Ризедронат у разі прийому преднізолону у дозі $\geq 7,5$ мг/добу або Золедронована кислота у разі прийому преднізолону у дозі $\geq 7,5$ мг/добу	A A B
Пацієнти середнього ризику: Алендронат у разі прийому будь-якої дози ГК або Ризедронат у разі прийому будь-якої дози ГК або Золедронована кислота у разі прийому преднізолону у дозі $\geq 7,5$ мг/добу	A A B
Пацієнти високого ризику: Алендронат або Ризедронат або Золедронована кислота або Терипаратид	A A B B

Таблиця 3. Фармакологічні рекомендації для жінок у пременопаузі і для чоловіків віком < 50 років з анамнезом переломів внаслідок крихкості

Рекомендації	Рівень доказів
1-3 міс ГК-терапії Недітородного віку Алендронат у разі прийому преднізолону у дозі ≥ 5 мг/добу або Ризедронат у разі прийому преднізолону у дозі ≥ 5 мг/добу або Золедронована кислота у разі прийому преднізолону у дозі $\geq 7,5$ мг/добу	A A B
Дітородного віку – відсутні адекватні дані для рекомендацій	
≥ 3 міс ГК-терапії Недітородного віку Алендронат у разі прийому будь-якої дози ГК або Ризедронат у разі прийому будь-якої дози ГК або Золедронована кислота у разі прийому будь-якої дози ГК або Терипаратид у разі прийому будь-якої дози ГК	A A B B
Дітородного віку (репродуктивний потенціал збережений) Алендронат у разі прийому преднізолону у дозі $\geq 7,5$ мг/добу або Ризедронат у разі прийому преднізолону у дозі $\geq 7,5$ мг/добу або Терипаратид у разі прийому преднізолону у дозі $\geq 7,5$ мг/добу	A C C