

Глюкокортикоїд-індукований остеопороз: сучасні погляди на діагностику, профілактику та лікування

Розрідження кістки, зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), порушення мікроархітекτονіки, підвищення їхньої крихкості та розвиток переломів є типовими проявами остеопорозу. Часто цей стан провокується прийомом глюкокортикоїдів (ГК), а сама патологія називається ГК-індукований остеопороз (ГК-ОП). Сучасні погляди на механізми виникнення, прогресування й особливості профілактики, лікування ГК-ОП обговорювалися відомими фахівцями на науково-практичній конференції «Інноваційні технології в ревматології: основні напрями імплементації», що відбулася 28-30 жовтня в онлайн-форматі.

Серед декількох доповідей, які розкривали нюанси цієї патології, найбільшу кількість запитань від учасників отримала керівник центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Головач. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з основними положеннями її доповіді «Сучасні уявлення про ГК-ОП: принципи діагностики, профілактики і лікування».

Згідно із сучасною дефініцією, ГК-ОП являє собою метаболічне захворювання кісткової тканини (КТ), яке розвивається при лікуванні ГК унаслідок їх негативного впливу на обидва процеси кісткового ремоделювання (остеобласт-опосередковане формування й остеокласт-індуковану резорбцію) з подальшим розвитком переломів кісток. Протягом останніх десятиліть значно змінилися погляди на дозу ГК, котра здатна зумовити розвиток ГК-ОП. Якщо в 1986 р. експерти Американської колегії ревматології (ACR) вважали, що очікувати розвиток остеопорозу слід у пацієнтів, які отримують $\geq 7,5$ мг ГК на добу (в перерахунку на преднізолон) протягом 6 місяців, то у 2001 р. остеопорозогенна доза була знижена до 5 мг/добу, а тривалість курсу лікування скорочена до ≥ 3 місяців. У 2017 р. експерти ACR визнали, що формування ГК-ОП може спровокувати навіть мала доза ГК ($\geq 2,5$ мг/добу) за умов їх прийому ≥ 3 місяців.

Згідно з наявними статистичними даними, майже 3,1% осіб віком > 55 років приймають пероральні ГК, що супроводжується достовірним зростанням ризику переломів як у чоловіків, так і в жінок (порівняно із загальною популяцією). Найвищий ризик ушкодження кісток фіксують протягом перших 3-6 місяців ГК-терапії, але в разі подальшої відміни зазначених ліків він поступово знижується.

Професор у своїй доповіді підкреслила, що за однакових показників МЩКТ ризик розвитку переломів у хворих на ГК-ОП є вищим, ніж при постменопаузальному остеопорозі. У структурі переломів при ГК-ОП домінують вертебральні переломи та переломи шийки стегна; вони розвиваються як при прийомі малих ($< 2,5$ мг/добу), середніх (2,5-7,5 мг/добу) та великих ($> 7,5$ мг/добу) доз ГК. Значно рідше ГК-ОП маніфестує переломами передпліччя. Доведено, що денна доза преднізолону ≥ 5 мг (або еквівалентна доза іншого ГК) спричиняє підвищення ризику переломів кісток, починаючи із 3-6-го місяця системної ГК-терапії, при цьому ризик будь-якого перелому становить 1,33-1,91, перелому шийки стегнової кістки – 1,61-2,01, переломів хребта – 2,60-2,86.

Зазвичай ГК-ОП розвивається на тлі хронічних неінфекційних захворювань, перебіг яких асоціюється зі значним підвищенням рівня прозапальних цитокінів (бронхіальна астма, ревматична патологія, запальні захворювання кишечника). ГК-ОП розвивається в чоловіків і жінок будь-якого віку; в 50% пацієнтів, котрі тривало отримують ГК, розвиваються переломи кісток або васкулярні некрози. Доведений прямий зв'язок між добовою дозою ГК і достовірністю ушкодження кісток; існує ймовірність нормалізації МЩКТ за відміни ГК, але темпи відновлення кісткової тканини ще точно невідомі.

Сучасна патогенетична теорія виникнення ГК-ОП передбачає декілька важливих етапів. По-перше, під впливом ГК відбувається зниження кількості остеобластів і клітин-попередників. Зниження рівня статевих гормонів, підвищення активності остеокластів зумовлюють зниження активності процесів кісткоутворення, що супроводжується зменшенням умісту кальцитоніну, підвищенням секреції паратиреоїдного гормону (ПТГ), та спричиняють активацію резорбції кісткової тканини. По-друге, значну роль має зменшення всмоктування кальцію в тонкому кишечнику, зниження його реабсорбції в нирках, скорочення кількості рецепторів до $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, що зумовлює гіпокальціємію. Всі зазначені фактори зумовлюють збільшення крихкості кісткової тканини, що клінічно маніфестує розвитком переломів на тлі незначно зниженої чи навіть нормальної МЩКТ.

Перші спроби щодо корекції ГК-ОП вжили представники ACR: перші практичні рекомендації з попередження та лікування ГК-ОП були презентовані в 1996 р., а протягом 2001, 2010 та 2017 рр. виходили оновлення цього документа. Нині представники різноманітних наукових співтовариств мають власні настанови щодо ведення хворих із ГК-ОП, в яких розглядаються фактори ризику та способи медикаментозної корекції цієї патології. Згідно з положеннями ACR (2010), розрізняють індивідуальні клінічні фактори ризику ГК-ОП: низький індекс маси тіла, обтяжений родинний анамнез щодо переломів, паління на цей час, вживання алкоголю ≥ 3 порцій на день, висока щоденна та кумулятивна дози ГК, пульс-терапія ГК.

Експерти ACR вважають, що пацієнтам, які розпочали прийом ГК у будь-якій дозі з очікуваною тривалістю > 3 місяців, необхідно модифікувати спосіб життя. Таким хворим показані регулярні фізичні навантаження, їм слід відмовитися від паління, уникати надмірного прийому алкоголю, контролювати ризик падінь. Слід рекомендувати консультації дієтолога, визначення сироваткового рівня 25-гідроксिवітаміну D, оцінювати динаміку росту, проводити DEXA-сканування та рентгенограми хребта для верифікації переломів, приймати кальцій у дозі 1200-1500 мг/добу, вітамін D.

Незважаючи на деяке поліпшення профілактики ГК-ОП, його лікування залишається субоптимальним: тільки $\frac{1}{4}$ пацієнтів, які тривалий час приймають ГК, отримують антиостеопоротичну терапію і планово проходять контрольні денситометричні обстеження. Як найкращу стратегію профілактики та лікування ГК-ОП запропоновано проводити стратифікацію пацієнтів за ступенем ризику розвитку переломів, яку здійснюють на підставі оцінки МЩКТ, історії переломів (власної та родинної) й дози ГК, що використовується. Розрізняють такі базові фактори стратифікації: перенесений низькоенергетичний перелом у віці після 45 років, значення розрахунку за моделлю FRAX $> 20\%$ для основних остеопоротичних переломів протягом 10 років, прийом ГК $\geq 2,5$ мг/добу тривалістю ≥ 3 місяців, значення T-критерію $< -2,5$ SD у ділянці шийки стегна та/або поперекового відділу хребта.

Після проведення стратифікації призначають стартове фармакологічне лікування для дорослих пацієнтів із групи високого/середнього ризику. Згідно з рекомендаціями ACR, до зазначеної групи належать хворі віком < 40 років з обтяженим анамнезом щодо остеопоротичних переломів або значенням Z-індексу $< -3,0$ SD у ділянці поперекового відділу / стегна, які приймають преднізолон дозою $\geq 7,5$ мг/добу або інший ГК в еквівалентній дозі чи втратили $> 10\%$ МЩКТ протягом року. Таким пацієнтам слід призначити лікування оральними бісфосфонатами, терапією другої лінії є терипаратид. Фактори ризику для дорослих віком > 40 років сформульовані окремо: це обтяжена історія щодо остеопоротичних переломів, стать і вік (чоловіки віком ≥ 50 років, жінки в періоді постменопаузи з T-індексом $\leq -2,5$ SD у ділянці поперекового відділу / стегна), значення FRAX (10-річний ризик великих остеопоротичних переломів $\geq 10\%$ або 10-річний ризик переломів шийки стегна $> 1\%$) чи дуже висока доза ГК. У цієї категорії хворих проводиться лікування оральними бісфосфонатами або іншими препаратами (деносумаб, терипаратид, ралоксифен).

Сучасні фармакологічні втручання при ГК-ОП передбачають одночасне проведення кісткопротекторної терапії на тлі прийому ГК у хворих із групи великого / середнього ризику. У більшості випадків препаратами першої лінії є алендронат, ризедронат, ібандронат, золедронат, деносумаб і терипаратид. За припинення ГК-терапії можливе призупинення прийому кісткопротекторних препаратів, але в разі продовження призначення ГК необхідно продовжити кісткопротекторну терапію. Особливу увагу слід приділяти адекватному надходженню кальцію та вітаміну D за допомогою змін у раціональній харчуванні та застосування спеціальних дієтичних добавок. Спікерка звернула увагу на еволюцію кальцієвих комплексів: препарати першого покоління мали у складі звичайний кальцій, засоби другого покоління – кальцій і вітамін D₃, але особливу увагу привертають кальцієві комплекси третього покоління, розроблені на основі мікрокристалічного гідроксиапатиту (MCH-Cal™).

В Україні комплекс представлений у вигляді дієтичної добавки німецького виробництва під торговою назвою Остеопро®, 1 таблетка якого містить 1000 мг активного інгредієнта – мікрокристалічного гідроксиапатиту (MCH-Cal™) та складається з двох частин: мінеральної – 670 мг, що представлена у вигляді



І.Ю. Головач

гідроксиапатиту кальцію (сполука кальцію з фосфором у співвідношенні 2:1) й органічної – 250 мг, у вигляді протеїнів, пептидів (остеокальцин, колаген 1 типу) та факторів росту (інсуліноподібні фактори росту 1 та 2 типів (IGF1 та IGF2), трансформуючий фактор росту бета (TGF-β). MCH-Cal™, що входить до складу Остеопро®, має декілька переваг, серед яких головною є наявність фізіологічної для кісткової тканини сполуки кальцію з фосфором – гідроксиапатиту. Відомо, що 85% кальцію в кістковій тканині знаходиться саме у вигляді гідроксиапатиту. Ця форма кальцію здатна більш повільно та повно всмоктуватися в кишечнику, не призводячи до піків гіперкальціємії.

Відомо, що 80% фосфору в організмі людини зв'язано з кальцієм. Завдяки фосфору кальцій фіксується в кістковій тканині, також він гальмує виведення кальцію нирками. Було показано, що споживання кальцію у високих дозах без фосфору може погіршувати засвоєння фосфору та призводити до розвитку його недостатності. Тому раціональнішим при остеопорозі є застосування додаткового кальцію саме в поєднанні з фосфором. У складі Остеопро® (MCH-Cal™) міститься достатня кількість фосфору, що забезпечує реалізацію зазначених ефектів.

Окрім цього, Остеопро® (MCH-Cal™) забезпечує надходження в організм інших важливих мікро- та макроелементів: цинку, магнію, заліза, бору. Цинк – кофактор ферментів, що відповідають за синтез колагену та глікозаміногліканів, які безпосередньо беруть участь у синтезі кісткового матриксу. Бор чинить потужний вплив на метаболізм вітаміну D; він також необхідний для регуляції активності паратиреоїдного гормону (ПТГ). Близько половини всього запасу магнію в організмі міститься в кістковій тканині; цей елемент пригнічує секрецію ПТГ, а гіпомагнемія є найпоширенішою причиною гіпокальціємії. Фактори росту, які містяться в Остеопро® (MCH-Cal™), здатні стимулювати ріст й оновлення кісткової тканини, збільшувати її мінералізацію, зумовлену остеобластами, та підвищувати експресію маркерних генів остеобластів, що було продемонстровано в експериментальних дослідженнях. Комплекс з MCH-Cal™ продемонстрував здатність підвищувати МЩКТ у жінок з остеопорозом, що дозволяє очікувати зниження ризику остеопорозу та частоти переломів стегна.

На завершення своєї доповіді Ірина Юріївна нагадала про особливості спостереження за пацієнтами, які приймають пероральні ГК. Згідно з чинними рекомендаціями, необхідно ретельно корегувати добову дозу ГК, за можливості слід знижувати її до мінімальної терапевтичної ефективної з поступовою відміною. Щороку необхідно здійснювати вимірювання МЩКТ/зросту, проводити рентгенографію / рентгенівську денситометрію хребта в боковій проекції в разі підозри на переломи хребців. Доцільно оцінювати прихильність пацієнтів до терапії, незважаючи на відсутність достатніх доказів щодо можливості використання кісткових біологічних маркерів (з метою визначення ефективності лікування ГК-ОП).

Під час дискусії після доповіді відбулася секція відповіді на запитання. Одним з найцікавіших було запитання щодо відсутності в складі Остеопро® вітаміну D. Професор підкреслила, що вітамін D, як і кальцій із фосфором, повинні обов'язково застосовуватися пацієнтами з ГК-ОП, але його дозування підбирається індивідуально, відповідно до встановленого рівня недостатності. Доза вітаміну D у складі традиційних препаратів є профілактичною, та її часто недостатньо для компенсації дефіциту. Тому доцільніше приймати вітамін D у вигляді окремого препарату, в такому разі є можливість індивідуально підбирати дозу відповідно до рівня виявленого дефіциту. Також було зазначено, що основною метою додавання вітаміну D до звичайних солей кальцію, зокрема карбонату кальцію, було покращення його всмоктування. Сучасні остеогенні комплекси на основі мікрокристалічного гідроксиапатиту (MCH-Cal™), до яких належить й Остеопро®, не потребують додаткового додавання вітаміну D для покращення їх всмоктування.

Отже, ГК-ОП є найпоширенішою причиною вторинного остеопорозу й асоціюється з підвищеним ризиком переломів. ГК-терапія провокує активацію апоптозу остеобластів/остеоцитів поряд зі збільшенням тривалості життя остеокластів, що спричиняє зниження МЩКТ і порушення мікроархітекτονіки кісткової тканини. Сучасні рекомендації щодо лікування ГК-ОП передбачають чітко узгоджені дії з метою запобігання остеопоротичним переломам, однією з яких може бути призначення новітніх остеогенних кальцієвих комплексів 3-го покоління (MCH-Cal™, Остеопро®). Остеопро® рекомендується до вживання з метою регуляції обміну кальцію та фосфору в разі їх дефіциту в організмі, а також при остеопорозі та для поліпшення зрощення кісток при переломах.

Підготувала **Тетяна Можина**

OSTEOPRO®

(ОСТЕОПРО®)

Німецький остеогенний комплекс для покращення зростання кісток при переломах та при остеопорозі¹



MCHCal
MICROCRYSTALLINE HYDROXYAPATITE
CALCIUM

Коротка інформація з безпеки Остеопро®. Дієтивна добавка «ОСТЕОПРО®» / «OSTEOPRO®». Склад: 1 таблетка містить: активний інгредієнт: мікрокристалічний гідроксипатитний комплекс MCHCal (MCH-Cal™) – 1000 мг (mg); допоміжні речовини: наповнювачі: целюлоза мікрокристалічна, натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза; антиспакові елементи: магнію стеарат, двоокис кремнію аморфний, MCHCal (MCH-Cal™) – включає 250 мг (mg) протеїна (колагену) типу І та неколагенові пептиди, у тому числі інсуліноподібний фактор росту І та ІІ типу (IGF1 – 0,285 мкг (µg), IGF2 – 0,17 мкг (µg)), трансформуючий ростовий фактор бета (TGF-β – 0,0275 мкг (µg)), остеокальцин – 604 мкг (µg) та 670 мг (mg) гідроксипатиту кальцію (в тому числі 250 мг (mg) кальцію, 125 мг (mg) фосфору, 4 мг (mg) магнію, 64 мкг (µg) цинку, 3,9 мкг (µg) заліза та 1,4 мкг (µg) бору); типовий усереднений вміст компонентів. Без ГМО. ОСТЕОПРО® (OSTEOPRO®) містить спеціальну сполуку – мікрокристалічний гідроксипатитний комплекс MCHCal (MCH-Cal™), що є активним регулятором кальцієво-фосфорного обміну. У складі комплексу є органічна та мінеральна складова. Мінеральна складова (гідроксипатит кальцію) містить кальцій, фосфор та деякі інші макро- та мікроелементи (магній, цинк, залізо, бор). Кальцій міститься у вигляді гідроксипатиту, що сприяє його повній абсорбції зі шлунково-кишкового тракту. Фосфор сприяє фіксації кальцію у кістковій тканині, утворюючи гідроксипатит (фазу мінералізації кістки), а також зменшує його виведення нирками. Магній бере участь у регуляції мінералізації кісткової тканини, сприяє її гнучкості, міцності та покращенню репаративного потенціалу. Цинк є кофактором більш ніж 300 ферментів, що приймають участь в різних процесах метаболізму, в тому числі і кісткової тканини. Залізо приймає участь у метаболізмі колагену, з якого побудовані, в тому числі і трабекули кісткової тканини. Бор має виражений вплив на процес росту клітин кісткової тканини і зростає підвищення рівня білка остеокальцину, колагену І-го типу, білка морфогену кісток 4, 6 і 7, а також остеооптінну, сіалопротеїну кістки (ran BSP), білка Runx2. Органічна складова представлена протеїнами та пептидами (фактори росту, остеокальцин, колаген та ін.). Серед факторів росту найважливішими є: інсуліноподібні фактори росту І та ІІ (IGF1, IGF2), трансформуючий ростовий фактор бета (TGF-β), IGF1 та IGF2 здатні впливати на синтез колагену та інших білків кісткової тканини, а також активувати і проліферацію та дозрівання остеобластів. Існують дані про їх вплив на утворення хрящової тканини та зрощення переломів в експерименті. TGF-β має значний вплив на кістковий метаболізм, зокрема проліферацію клітинного пулу та основи реновни кісткової тканини. Один з ключових факторів росту, який приймає активну участь на всіх фазах репаративного процесу при переломі. Рекомендації щодо застосування: ОСТЕОПРО® (OSTEOPRO®) є додатковим джерелом кальцію, фосфору та протеїна (колагену, факторів росту, остеокальцину). Рекомендується з метою рив уліції кальцієво-фосфорного обміну при дефіциті кальцію в організмі, остеопорозі та для покращення зростання кісток при переломах. Слід застосувати та рекомендована добова доза. При переломах, згідно з рекомендаціями дозувати протягом 14 днів рекомендується вживати по 1 таблетці на добу, заливаючи невеликою кількістю питної води, бажано під час прийому їжі. Для поліпшення квітання таблеток можна розжувати. За рекомендацією лікаря рекомендована добова доза може бути збільшена. Курс застосування визначається лікарем індивідуально. Мінімально рекомендований курс застосування становить 1 місяць. Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря. При інших станах з метою регуляції кальцієво-фосфорного обміну, при дефіциті кальцію в організмі, остеопорозі: вживати дорослим по 2-4 таблетки на добу (в 2 прийоми), заливаючи невеликою кількістю питної води, бажано під час прийому їжі. Для поліпшення квітання таблеток можна розжувати. За рекомендацією лікаря рекомендована добова доза може бути збільшена. Курс застосування визначається лікарем індивідуально. Мінімально рекомендований курс застосування становить 1 місяць. Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. ОСТЕОПРО® (OSTEOPRO®) не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, гіперкальціємія, гіперкальціурія, сечокам'яна хвороба, кальцієва тканин, тяжкі порушення функцій нирок, гіперпроліферативні процеси. Форма випуску: таблетки, масою 1,5 г ± 2,5 % по 10, 14, 30, або 60 таблеток у банці, упаковані в картонну коробку. Дата виробництва та строк придатності: дату виробництва вказано на упаковці. Мінімальний термін придатності: 24 місяці від дати виробництва. Номер партії (серії) виробництва: вказано на упаковці. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °С до 25 °С у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці. Найменування та місце знаходження і номер телефону виробника: Др. Густав Кляйн ГмБХ & Ко. КГ, Німеччина, Штайнфельд 3, 77736 Целль ам Хармерсбах / Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Germany, Steinfeld 3, 77736 Zell am Harmersbach; тел.: +49 78353550. Розробник технології виготовлення MCHCal (MCH-Cal™) та постачальник активних інгредієнтів: Waitaki Biosciences підрозділ ФармаЗей Лімітед, 320 Порт Хіллс роуд, Хілсборо 8022, Крайстчерч, Нова Зеландія / Waitaki Biosciences a division of PharmaZei Limited, 320 Port Hills Rd, Hillsborough 8022, Christchurch, New Zealand. Найменування та місце знаходження і номер телефону лікаря/лікарки: ТОВ «ПРО-ФАРМА», просп. Перемоги, буд. 9, м. Київ, Україна, 03170; тел.: (044) 422-50-70; факс: адреса потужностей (об'єкта): вул. Київська, 221-Б, м. Бровари, Київська обл., Україна, 07400. Найменування та місце знаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів: ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, буд. 9, офіс 20, м. Київ, Україна, 03170; тел.: (044) 422-50-70; ТУ У 10.8-34414427-011:2015. Перелік літератури: 1. Текст етикетування. Дієтивна добавка «ОСТЕОПРО®» / «OSTEOPRO®» ТУ У 10.8-34414427-011:2015. Не є лікарським засобом. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (видавництво). Даний матеріал створено за інформаційно/фінансової підтримки ТОВ «А «ПРО-ФАРМА», ТОВ «А «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування дієвничої добавки «Остеопро», інакше ніж це затверджено в тексті етикетування/маркування. Перед застосуванням дієвничої добавки «Остеопро», будь ласка, ознайомтеся з повним текстом етикетування/маркування. ©2020 ТОВ «А «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, офіс 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Якщо у Вас виникли питання з інформації про продукти компанії ТОВ «А «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, офіс 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено. 01.12.2020. Матеріал придатний до: 01.12.2022.