

J. A. Kanis  
N. Burlet  
C. Cooper  
P. D. Delmas  
J.-Y. Reginster  
F. Borgstrom  
R. Rizzoli

від імені Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту (ESCEO)

## ЄВРОПЕЙСЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ВЕДЕННЯ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ\*

**Резюме.** Ці рекомендації впроваджено в медичні заклади Європи з метою оцінки та лікування жінок у постменопаузальному періоді з наявним ризиком розвитку остеопорозу.

**Вступ.** Європейським фондом з остеопорозу та захворювань кісткової тканини (надалі — Міжнародний фонд з остеопорозу) у 1997 р. опубліковані методичні рекомендації щодо діагностики та ведення остеопорозу. У цій статті наведено їх оновлену редакцію для європейських медичних закладів.

**Методи.** Розглянуто такі розділи: роль визначення мінеральної щільності кісток для діагностики остеопорозу та оцінки ризику переломів; загальне та фармакологічне ведення остеопорозу; моніторинг процесу лікування; оцінка ризику переломів; стратегія лікування різних випадків; обстеження хворих; економіка лікування.

**Результати та висновки.** Наведені дані можуть стати основою для розробки відповідних рекомендацій для національного застосування.

**Ключові слова:** мінеральна щільність кісток, діагностика остеопорозу, оцінка ризику переломів, економіка лікування, лікування остеопорозу.

### ВСТУП

**Остеопороз — це системне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси та порушеннями мікроархітекtonіки кісткової тканини з відповідним підвищенням крихкості кістки і схильності до переломів [1]. Діагностика захворювання основана на кількісному визначенні мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), що є основним чинником міцності кістки. Клінічне значення остеопорозу полягає у підвищенні кількості переломів.** У цьому плані можна навести деякі аналогії з іншими багатofакторними хронічними захворюваннями. Наприклад, артеріальну гіпертензію (АГ) діагностують на підставі вимірювання артеріального тиску, тоді як найважливішим клінічним наслідком АГ є інсульт.

Характерними місцями остеопоротичних переломів є хребет, стегнова кістка, дистальна ділянка передпліччя та проксимальна ділянка плечової кістки. У жінок після настання менопаузи ймовірність виникнення переломів у характерних місцях за період життя, що залишився, перевищує таку щодо раку молочної залози (12%) і становить у розвинених країнах  $\geq 40\%$  (табл. 1) [2], це число впритул наближається до ймовірності виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС). За оцінками у 2000 р. в Європі у чоловіків та жінок віком  $\geq 50$  років очікувалося 620 тис. нових переломів стегнової кіст-

ки, 574 тис. — передпліччя, 250 тис. — проксимальної ділянки плечової кістки та 620 тис. клінічних переломів хребта, що становлять 34,8% таких переломів у світі. Остеопоротичні переломи виникають і в інших ділянках (кістки таза, ребра, дистальні ділянки стегнової кістки і великогомілкової кістки). Загальна кількість остеопоротичних переломів у Європі у чоловіків та жінок становить 2,7 млн, а прямі витрати на їх лікування — 36 млрд євро.

Таблиця 1

Імовірність виникнення переломів (%) у характерних місцях у шведських чоловіків та жінок віком 50 років за період життя, що залишився (передруковано з [2] із люб'язного дозволу видавництва «Springer Science + Business Media»)

Місце перелому	Жінки	Чоловіки
Стегнова кістка	22,9	10,7
Дистальне передпліччя	20,8	4,6
Хребет (клінічний)	15,1	8,3
Проксимальна ділянка плечової кістки	12,9	4,9
Будь-якої локалізації з вищенаведених	46,4	22,4

**Остеопоротичні переломи — основна причина захворюваності у популяції. Переломи стегнової кістки викликають сильний біль і втрату функції та майже завжди потребують госпіталізації. Видужання настає повільно, а реабілітація часто буває неповною, багато хворих мають постійно перебувати у будинках-інтернатах. Переломи хребців можуть викликати гострий біль і втрату функції, проте бувають і без серйозних симптомів. Переломи**

\*Переклад статті, опублікованої в «Osteoporos Int.», 2008, 19: 399–428. DOI 10.1007/s00198-008-0560-z (Отримано: 31 жовтня 2007/Затверджено: 20 листопада 2007/Надруковано: 12 лютого 2008 ©Міжнародний фонд з остеопорозу та Національний фонд з остеопорозу, 2008).

Дякуємо компанії «Серв'є» за наданий переклад нових Європейських рекомендацій.

J.A. Kanis, WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Beech Hill Road, Sheffield S10 2RX, UK, e-mail: w.j.Pontefract@shef.ac.uk; N. Burlet, IOF (International Osteoporosis Foundation), Nyon, Switzerland C. Cooper MRC Epidemiology Resource Centre, University of Southampton, Southampton, UK; P.D. Delmas, University of Lyon and INSERM Research Unit 831, Lyon, France; J.-Y. Reginster, WHO Collaborating Center for Public Health Aspect of Rheumatic Diseases, University of Liege, CHU Centre Ville, Liege, Belgium; F. Borgstrom I3 innovus, Stockholm, Sweden; R. Rizzoli, Service of Bone Diseases (WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention) Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland.

хребців часто рецидивують, а ступінь наступної інвалідації підвищується зі збільшенням кількості переломів. Переломи дистальної ділянки променевої кістки також викликають гострий біль і втрату функції, проте функціональне відновлення, як правило, буває добрим або дуже добрим.

Широко визнано, що остеопороз та пов'язані з ним переломи є чинниками підвищення смертності (за винятком переломів передпліччя) [5]. При переломах стегнової кістки більшість випадків смерті припадає на перші 3–6 міс після перелому, серед яких 20–30% виникають внаслідок перелому як такого. За даними аналізу причин смерті у Швеції >1% становить смертність внаслідок переломів стегнової кістки [6], що дещо вище за смертність від раку підшлункової залози, і дещо нижче за смертність від раку молочної залози (рис. 1 і 2).

Таблиця 2  
Смертність у Швеції у 1998 р. від різних хвороб (передруковано з [6] із дозволу видавництва «Elsevir»)

Причина смерті	Чоловіки	Жінки	Усього	%
Гострий інфаркт міокарда	7113	5335	12448	13,3
Інсульт	4411	6069	10480	11,2
Рак легені	1761	1112	2873	3,1
Рак передміхурової залози	2480	0	2480	2,6
Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ)	944	723	1667	1,8
Діабет	744	819	1563	1,7
Рак молочної залози	11	4549	1560	1,7
Перелом стегнової кістки	566	854	1420	1,5
Рак підшлункової залози	603	736	1339	1,4
Самогубство	880	349	1229	1,3
Фібриляція передсердь	413	687	1091	1,2
Рак шлунка	489	334	823	0,9
Дорожньо-транспортні пригоди	422	142	564	0,6
Отруєння димом і пожежі	85	53	138	0,2
<b>Усі причини</b>	<b>46 840</b>	<b>46 788</b>	<b>93 628</b>	<b>100</b>

Загальним підходом до розрахунку тяжкості хвороби, що рекомендується ВООЗ та Всесвітнім банком, є оцінка спричиненої хворобою інвалідності, що включає летальні випадки внаслідок хвороби та кількість інвалідів, які вижили [7]. Підхід, що базується на кількості інвалідів та кількості втрачених ними років здорового життя (DALY's — Disability And Life-Years lost), дає можливість порівняння з іншими хворобами (рис. 1).



Рис. 1. Тягар хвороб, розрахований за кількістю інвалідів та втрачених ними років здорового життя (DALY's), (передруковано з [3] із люб'язного дозволу видавництва «Springer Science + Business Media»)



Рис. 2. Тягар хвороб, розрахований за кількістю інвалідів та втрачених ними років здорового життя (DALY's) внаслідок онкологічних захворювань у Європі, (передруковано з [3] із люб'язного дозволу видавництва «Springer Science + Business Media»)

На рис. 1 і 2 наведено порівняння тягара остеопорозу з іншими хронічними хворобами у Європі. Остеопороз за цим показником перевищує ревматоїдний артрит, але менший за остеоартрит. При порівнянні з онкологічною патологією остеопороз перевищує усі локалізації раку, за винятком раку легені [3]. Високі громадські та особисті витрати на лікування остеопорозу стають проблемою для охорони здоров'я та лікарів, зокрема після того, як більшість хворих на остеопороз не одержують лікування. Метою цих рекомендацій є розробка комплексного підходу до ведення остеопорозу у Європі. Хоча ці рекомендації спрямовані передусім на вивчення проблеми остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді, основні їх принципи можуть бути використані і для чоловіків.

## ВИЗНАЧЕННЯ МЩКТ ТА ДІАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗУ

Метою визначення МЩКТ є надання діагностичних критеріїв, прогностичної інформації про імовірність переломів у майбутньому, а також вихідних даних для наступного моніторингу стану хворого, який одержував або не одержував лікування. МЩКТ — це значення її маси, що віднесене до одиниці її об'єму (об'ємна щільність) або до одиниці її площі (поверхнева щільність). Ці показники можна визначити *in vivo* за допомогою денситометрії.

### МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ МЩКТ

Для визначення МЩКТ розроблено багато методів [8–10]. Найбільш поширеним є рентген-абсорбціометрія кісток (зокрема двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія — DXA — dual-energy X-ray absorptiometry), тому що рівень абсорбції рентгенівських променів кальцієм є високочутливим показником його вмісту у тканинах, серед яких основним депо кальцію є кісткова тканина. До інших методів належать кількісна ультразвукова та кількісна комп'ютерна томографія (обидва методи використано-

вують для дослідження кісток кінцівок і хребта), периферична DXA, комп'ютерна рентгенограметрія, радіографічна абсорбціометрія та інші радіографічні методи. Важливими чинниками, що визначають міцність кортикальної та трабекулярної кісткової тканини, є їх макро- та мікроархітектоніка. Ці компоненти міцності кістки можна визначати за допомогою методів, що базуються на рентгенологічних технологіях.

Серед денситометричних методів найбільш поширеною є DXA. Її зручність полягає у можливості визначення МЩКТ як усього скелета, так і окремих його ділянок, зокрема тих, що найбільш уразливі до переломів [8, 11, 12]. Під поняттям мінерального вмісту у кістці розуміють МЩКТ у тому місці, що сканується. Цей показник використовують для розрахунку МЩКТ — ділять мінеральний вміст на площу сканування, тобто це скоріше поверхнева щільність (г/см<sup>2</sup>), а не об'ємна щільність (г/см<sup>3</sup>), тому що сканування є двомірним. Поверхнева щільність становить <sup>2</sup>/<sub>3</sub> дисперсії значень міцності кістки, яку визначали *in vitro* на ізольованих кістках (тіла хребців, проксимальна ділянка стегнової кістки).

DXA також використовують для одержання бокових (латеральних) зображень хребта від T<sub>IV</sub> до L<sub>IV</sub> для визначення деформацій тіл хребців. Визначення наявності переломів хребців має поліпшити оцінку ризику переломів хребців, тому що у багатьох хворих з переломами хребців значення T-бала МЩКТ може ще не свідчити про наявність остеопорозу. Ця процедура потребує менше опромінення, вона дешевша за звичайне рентгенологічне обстеження. Метод досить чутливий і специфічний, за його допомогою визначають до 90% переломів II і III ступеня (за даними напівкількісного методу Genant). Методом DXA визначають також жирову і нежирову масу, що має значення для наукових досліджень, але не сприяє повсякденній діагностиці чи оцінці остеопорозу.

Характеристики багатьох методів вимірювання були добре описані [13–15]. Для оцінки ступеня ризику і діагностики велике значення має характеристика спроможності методу передбачати ймовірність виникнення переломів. Вона традиційно визначається як підвищення відносного ризику (BP) перелому при зменшенні мінералізації кістки на кожне одне стандартне відхилення (1 SD) від середнього значення для даного віку і має назву «коефіцієнт ризику» (табл. 3).

Таблиця 3

**Підвищення BP переломів (та 95% довірчий інтервал (ДІ)) з віком у жінок при зниженні МЩКТ на кожне 1 SD (МЩКТ; абсорбціометрія) нижче середнього значення для даного віку (модифіковано з дозволу видавничої групи «BMJ» [14])**

Місце вимірювання	Перелом передпліччя	Перелом стегнової кістки	Перелом хребця	Усі переломи
Дистальна ділянка променевої кістки	1,7 (1,4–2,0)	1,8 (1,4–2,2)	1,7 (1,4–2,1)	1,4 (1,3–1,6)
Шийка стегнової кістки	1,4 (1,4–1,6)	2,6 (2,0–3,5)	1,8 (1,1–2,7)	1,6 (1,4–1,8)
Поперековий хребець	1,5 (1,3–1,8)	1,6 (1,2–2,2)	2,3 (1,9–2,8)	1,5 (1,4–1,7)

\*Z-критерій (далі у тексті – Z-score) – число стандартних відхилень (SD), на яке визначене значення вище чи нижче середнього значення для осіб даного віку, статі, маси тіла, етнічної чи расової групи (прим. пер.).

\*\*T-критерій (далі у тексті – T-score) – число стандартних відхилень (SD), на яке визначене значення вище чи нижче середнього значення для молодих осіб (прим. пер.).

Точність вимірювання різними методами різних ділянок скелета істотно відрізняється. Крім того, точність залежить ще і від типу перелому, ймовірність якого має бути визначена [14, 16]. Наприклад, для передбачення ймовірності перелому стегнової кістки більш інформативне визначення МЩКТ методом DXA, виконане на рівні стегна, а не передпліччя чи хребта.

Для прогнозу перелому стегнової кістки коефіцієнт ризику, виходячи зі значень МЩКТ на рівні стегна, становить 2,6. Інакше кажучи, ризик перелому підвищується у 2,6 раза при зниженні МЩКТ на значення кожного SD. Отже, у хворого, в якого значення Z-критерію (Z-score)\* стегна – 3, рівень ризику буде 2,63, тобто понад 15 разів вищий, ніж у особи того ж віку, в якого значення Z-score дорівнює 0. Для прогнозу остеопоротичних переломів будь-якої локалізації зазвичай користуються таким методом: ризик перелому підвищується у 1,5 раза при зниженні значень вимірювань МЩКТ на 1 SD. Так, у хворого, в якого значення МЩКТ на 3 SD нижчі за середні значення для його віку, ризик перелому буде у 1,53, тобто у понад 3 рази вищий, ніж у хворого, в якого значення МЩКТ відповідають середнім. Слід відзначити, що ризик переломів у осіб, в яких значення МЩКТ зіставні з середніми для їх віку, менший за середній рівень ризику в популяції, тому що значення МЩКТ у популяції мають нормальне розподілення, тоді як ризик виникнення переломів зі зниженням МЩКТ підвищується експоненціально.

Широке розповсюдження в усьому світі використання DXA у клініці, зокрема дослідження стегна і поперекового відділу хребта (центральна DXA) відбулося завдяки багатьом проспективним дослідженням, у яких показане велике значення коефіцієнта ризику для прогнозування виникнення переломів. Наприклад, у метааналізі, що широко цитується [14], відзначене підвищення у 2,6 раза ризику переломів стегнової кістки при зменшенні МЩКТ шийки стегнової кістки на кожне значення 1 SD. Коефіцієнт ризику вищий у жінок при або відразу ж після розвитку менопаузи [17]. Ці коефіцієнти ризику вищі за ті, що розраховують при використанні інших методів дослідження. При застосуванні центральної DXA можна прогнозувати інші типи переломів із такими ж високими значеннями коефіцієнтів ризику, як і одержаними іншими методами. Великий обсяг інформації щодо центральної DXA став підставою розглядати цей метод як референтний стандарт. Визнання DXA стандартним референтним методом створює основу для можливості порівняння експлуатаційних характеристик інших менш визнаних методів.

Робочі характеристики ультразвукового методу дослідження майже подібні. У більшості досліджень показано, що широкосмугове затухання ультразвуку або швидкість звуку у п'ятковій кістці пов'язані з підвищенням у 1,5–2 рази ризику пере-

ломів зі зменшенням на 1 SD значень МЩКТ [15]. Порівняльними дослідженнями засвідчено, що значення цих коефіцієнтів ризику дуже близькі до тих, що одержані при визначенні МЩКТ на периферичних ділянках абсорбціометричними методами для прогнозу виникнення остеопоротичних переломів [14].

### ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ

**Нижче наведені чотири категорії стану кісткової тканини у дорослих чоловіків і жінок на підставі визначення МЩКТ шийки стегнової кістки [18, 19].**

1. Нормальний: значення МЩКТ нижче стандартних (референтних) середніх значень цього показника у молодих жінок на  $\geq 1$  SD — Т-критерій (T-score)\*\* перевищує або дорівнює  $-1$  SD.

2. Зменшена кісткова маса (остеопенія): значення МЩКТ нижче стандартних (референтних) середніх значень цього показника у молодих жінок більше ніж на 1 SD, але  $< -2,5$  SD (T-score  $< -1$  SD, але  $> -2,5$  SD).

3. Остеопороз: значення МЩКТ нижче стандартних (референтних) середніх значень цього показника у молодих дорослих жінок на  $-2,5$  SD (або більше) (T-score  $\leq -2,5$  SD).

4. Тяжкий остеопороз: значення МЩКТ нижче стандартних (референтних) середніх значень цього показника у молодих дорослих жінок на  $-2,5$  SD (або більше) за наявності одного чи більше переломів.

Наведені категорії базуються на даних визначень МЩКТ шийки стегнової кістки у жінок віком 20–29 років, що були проведені NHANES III [20, 21] і рекомендовані Міжнародним фондом з остеопорозу [22].

Ці діагностичні критерії остеопорозу подібні до запропонованих ВООЗ у 1994 р. [13, 23] і відрізняються специфікацією місця визначення (шийка стегнової кістки), нормальними референтними значеннями для молодих осіб, крім того, вони адаптовані для чоловіків.

Критерії ВООЗ 1994 р. розроблені для діагностики остеопорозу стегнової кістки, поперекової ділянки хребта та передпліччя. Дані, одержані завдяки впровадженню нових технологій, свідчать, що одні й ті ж самі значення T-score, визначені різними методами у різних місцях скелета, мають різну інформаційну цінність для прогнозу ризику переломів. Кореляційний аналіз значень різних місць вимірювання також малоприматний для прогнозування. Саме тому було впроваджено вимірювання у референтній зоні [22]. Це не забороняє використання інших технологій та місць вимірювання, проте слід враховувати, що одержані значення T-score будуть відрізнятися від МЩКТ шийки стегнової кістки.

Діагностичні критерії відрізняються від критеріїв обсягів надання медичної допомоги. Так, ризик виникнення переломів істотно відрізняється у різних популяціях. Наприклад, при T-score =  $-2,5$  імовірність виникнення переломів у жінки віком 80 років буде у 5 разів вища, ніж у жінки віком 50 років. Інші чинники, що визначають обсяг медичної допо-

моги, включають наявність клінічних факторів ризику, високі значення індексів обміну кісткової тканини, а також витрати і користь лікування.

### ПОШИРЕНІСТЬ ОСТЕОПОРОЗУ

Дані про поширеність остеопорозу у чоловіків і жінок у Швеції за критеріями ВООЗ наведені у табл. 4 [24].

Таблиця 4

Поширеність остеопорозу у різному віці у Швеції за даними визначення МЩКТ шийки стегнової кістки з урахуванням референтних значень для жінок (передруковано з [24] із дозволу видавництва «Elsevir»)

Вікова група, років	Чоловіки, % популяції	Кількість уражених чоловіків, тис.	Жінки, % популяції	Кількість уражених жінок, тис.
50–54	2,5	7,0	6,3	17,0
55–59	3,5	7,6	9,6	21,1
60–64	5,8	11,4	14,3	30,0
65–69	7,4	14,2	20,2	43,7
70–74	7,8	14,6	27,9	63,0
75–79	10,3	13,7	37,5	68,3
80–84	16,6	14,7	47,2	67,8
50–84	6,3	83,2	21,2	310,9

Значення поширеності остеопорозу у жінок за показниками МЩКТ усього стегна або шийки стегнової кістки майже однакові, це є підставою вважати, що з часом, коли метааналізом буде доведена інформативність значень МЩКТ усього стегна для оцінки ризику переломів, перший показник може замінити визначення МЩКТ шийки стегнової кістки.

### ВИЗНАЧЕННЯ МЩКТ У РІЗНИХ ДІЛЯНКАХ СКЕЛЕТА

У ряді методичних рекомендацій для оцінки стану хворих віддається перевага визначенню МЩКТ проксимальної ділянки стегнової кістки та поперекової ділянки хребта. Підставою для наявності у хворого остеопорозу є низькі значення двох T-score. Наприклад, Міжнародне товариство з клінічної денситометрії рекомендує визначення МЩКТ поперекової ділянки хребта і стегнової кістки [25, 26]. Хворому діагностують остеопороз, коли значення T-score хребта, шийки стегнової кістки або всього стегна  $\leq -2,5$  SD. Але при використанні багатьох місць прогноз виникнення переломів істотно не поліпшується [27–29]. Добір хворих на підставі мінімальних значень двох або більше значень збільшує їх кількість. Аналогічний результат можна одержати при застосуванні менш жорсткого критерію, наприклад, змінити значення T-score з  $< -2,5$  на  $< -2,0$ . Проте це зменшує інформативність окремого діагностичного критерію.

Остеопороз виявлено у  $\sim 6\%$  чоловіків і  $21\%$  жінок віком 50–84 роки. Поширеність остеопорозу у чоловіків віком 50 років у 3 рази нижча, ніж у жінок, що зіставне з різницею ризику виникнення остеопоротичних переломів за період життя, що залишився.

### ОСТЕОПЕНІЯ

Висловлюються рекомендації застосовувати діагностичні критерії лише для діагностики остео-

порозу, а остеопенію не відносити до критеріїв хвороби. Тим часом слід зберегти опис остеопенії. Він використовується більше для опису епідеміології остеопорозу, ніж як його діагностичний критерій. Проте у більшості осіб, в яких визначено остеопенію, протягом наступних 10 років розвинеться остеопороз.

### ОБМЕЖЕННЯ

При застосуванні DXA для діагностики слід враховувати ряд обмежень [30, 31]. За наявності остеомалачії (ускладнення, спричинене порушеннями харчування в осіб літнього віку) значення загальної кісткової маси знижуються внаслідок зменшення мінералізації кісток. Остеоартроз чи остеоартрит ділянок хребта чи кульшового суглоба, що часто виявляють в осіб похилого та старечого віку, впливають на значення вимірювання МЩКТ, але не обов'язково на міцність кістки. Неоднорідність щільності кісткової тканини, що зумовлена остеоартрозом, переломами у минулому або сколіозом, може бути виявлена при скануванні; у таких випадках дані можуть бути виключені з аналізу. Деякі з цих проблем можна подолати адекватною підготовкою персоналу та суворим контролем якості його роботи. Як відзначено вище, DXA-зображення є двомірним і дозволяє розрахувати поверхневу МЩКТ, а не об'ємну МЩКТ. На результати розрахунків МЩКТ впливають зміни розмірів кісток. Наприклад, при використанні значень поверхневої МЩКТ для розрахунку об'ємної МЩКТ одержують її завищені значення для кісток великого розміру. Для дорослих, які мають великі кістки, така помилка є позитивною, тому що чим більша кістка, тим вона взагалі міцніша. Отже, така «помилка» оптимізує прогноз ризику переломів у дорослих.

### ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОПОРОЗ

#### РУХЛИВІСТЬ І ПАДІННЯ

Обмеження рухливості є дуже важливим чинником втрати кісткової маси. Прикуті до ліжка хворі за 1 тиждень втрачають стільки ж кісткової маси, скільки за звичайних умов за 1 рік. Ось чому там, де це можливо, **слід уникати обмеження рухливості**. Обсяг вправ із підняття ваги, що оптимально впливає на стан скелета у хворих на остеопороз, досі невідомий, проте фізичні вправи є невід'ємним компонентом ведення хворих з цією патологією [32]. Фізіотерапія — важливий лікувальний чинник при реабілітації після переломів. У всякому разі збільшення фізичної сили хворого сприяє профілактиці падінь завдяки підвищенню впевненості у своїх силах та координації рухів, а також підтримання кісткової маси за рахунок стимуляції процесів утворення кістки та гальмування її резорбції.

Ці заходи можуть бути поєднані з програмою **зниження ймовірності падінь** осіб, які належать

до груп високого ризику. Фактори ризику наведено у табл. 5 [33].

Таблиця 5  
Фактори ризику випадків падінь (адаптовано за [33] із дозволу видавництва «Elsevier»)

№ з/п	Чинник ризику
1	Порушення рухливості, безпомічність
2	Порушення ходи і рівноваги
3	Розлади нервово-м'язової та кістково-м'язової систем
4	Вік
5	Порушення гостроти зору
6	Неврологічні та серцеві захворювання
7	Падіння в анамнезі
8	Прийом лікарських засобів
9	Когнітивні розлади

Вплив на фактори ризику, а саме порушення зору, зменшення застосування лікарських засобів, які порушують пильність і здатність підтримувати рівновагу, оптимізація домашнього середовища (неслизька підлога, звільнення від перешкод, поліпшення освітлення, встановлення поручнів у ванній кімнаті та туалеті) є важливими заходами попередження падінь. Хоч великими дослідженнями і було показано, що ці заходи знижують імовірність падінь [34, 35], але у рандомізованих дослідженнях не виявлено істотного зниження ризику виникнення переломів. У деяких рандомізованих дослідженнях показане значне зниження ризику виникнення переломів стегнової кістки при використанні пристроїв, що захищають стегно, особливо у людей літнього віку, які мешкають у будинках-інтернатах. Проте на підставі недавно проведеного метааналізу добре контрольованих рандомізованих досліджень висловлюються сумніви щодо проти-переломної ефективності таких попереджувальних заходів [36–38].

#### ХАРЧУВАННЯ

Серед людей похилого віку відзначають значне поширення дефіциту кальцію, білків та вітаміну D. Вживання вітаміну D понад 700 МО на добу може сприяти зниженню ризику падінь [39]. Якщо поступово зменшення споживання калорій з віком можна розглядати як певне пристосування до зниження енергетичних витрат, то паралельне зменшення вживання білків може згубно впливати на підтримання цілісності та функції ряду органів і систем, у тому числі скелетних м'язів і кісток. Споживання кальцію та вітаміну D знижує вторинний гіперпаратиреоз та зменшує ризик переломів проксимальної ділянки стегнової кістки, зокрема у людей літнього віку, які мешкають у будинках-інтернатах. **Хворим на остеопороз рекомендується вживати щонайменше 1000 мг/добу кальцію, 800 МО вітаміну D та 1 г/кг маси тіла білка** [40].

Достатнє вживання білка необхідне не лише для підтримання функції кістково-м'язової системи, але й для зниження ймовірності розвитку ускладнень після остеопоротичних переломів. Корекція білкової недостатності у дієти хворих, які нещодавно перенесли перелом стегнової кістки, значно знизила частоту випадків розвитку таких ускладнень, як пролежні, тяжка анемія та супутні інфекційні захворювання легень і нирок. Окрім того, зменшилася тривалість перебування у лікарні осіб похилого віку після переломів стегнової кістки [41].

## ОСНОВНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПРЕПАРАТИ

У Європі для лікування остеопорозу найчастіше застосовують ралоксифен, бісфосфонати (алендронат, ібандронат і ризедронат), препарати похідних паратиреоїдного гормону (ПТГ) та **стронцію ранелатом**. Дотепер використовували замісну терапію гормонами. Усі ці препарати знижують ризик переломів хребців. Деякі з препаратів також знижують ризик неverteбральних переломів та переломів стегнової кістки (табл. 6) [42, 43].

Таблиця 6

Ефективність препаратів, що найбільш часто застосовують у комплексі з кальцієм та вітаміном D для лікування остеопорозу у постменопаузальному періоді у профілактиці переломів (адаптовано за даними рандомізованих контрольованих досліджень [42, 43])

Препарат	Вплив на ризик переломів хребців		Вплив на ризик неverteбральних переломів	
	Остеопороз	Остеопороз із переломом <sup>a</sup>	Остеопороз	Остеопороз із переломом <sup>a</sup>
Алендронат	+	+	ДВ	+ (у т.ч. стегна)
Ризедронат	+	+	ДВ	+ (у т.ч. стегна)
Ібандронат	ДВ	+	ДВ	+ <sup>b</sup>
Золедронова кислота	+	+	ДВ	ДВ (+) <sup>b</sup>
Замісна гормональна терапія	+	+	+	+
Ралоксифен	+	+	ДВ	ДВ
Терипаратид і паратиреоїдин	ДВ	+	ДВ	+
<b>Стронцію ранелат</b>	+	+	+ (у т.ч. стегна)	+ (у т.ч. стегна)

ДВ – дані відсутні, + препарат ефективний; <sup>a</sup>жінки з переломами хребців у анамнезі; <sup>b</sup>за даними лише підгрупи хворих (ретроспективний аналіз); <sup>c</sup>змішана група хворих з/без множинних переломів хребців.

## СЕЛЕКТИВНІ МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЕСТРОГЕНУ

Селективні модулятори рецепторів до естрогену (СМРЕ) — це нестероїдні сполуки, що зв'язуються із рецепторами естрогенів і залежно від тканини діють як агоністи або антагоністи естрогенів. Наприклад, тамоксифен, що є антагоністом естрогенів у тканині молочної залози, діє як частковий їх агоніст у кістковій тканині, зменшуючи швидкість втрати кісткової маси у жінок в постменопаузальному періоді. Ралоксифен — єдиний СМРЕ, що застосовують для профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу, кілька інших препаратів проходять клінічні випробування. У дослідженні MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation — оцінка ефективності ралоксифену за багатьма показниками) виявлено, що ралоксифен запобігає втраті кісткової маси [44] і знижує на 30–50% ризик переломів хребців у жінок в постменопаузальному періоді з малою кістковою масою та остеопорозом з/без наявності переломів хребців у анамнезі [45]. Ризик неverteбральних переломів при цьому істотно не знижується. У жінок з тяжкими переломами хребців до включення у дослідження (тобто з найвищим ризиком виникнення переломів) відзначали істотне зменшення неverteбральних переломів [46]. У дослідженні MORE та його 4-річному плацебо-контрольованому продовженні (CORE) єдиною тяжкою (дуже рідко) побічною реакцією було збільшення випадків тромбоемболії глибоких вен. Від-

значене істотне та стійке зниження ризику виникнення інвазивного раку молочної залози (на 60%) [47], що було підтверджено даними двох великих досліджень, зокрема STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene — дослідження тамоксифену і ралоксифену), в якому показано однакову частоту виникнення раку молочної залози у жінок групи високого ризику при лікуванні ралоксифеном і тамоксифеном [48]. У дослідженні RUTH (Raloxifene Use for The Heart — використання ралоксифену у хворих з високим ризиком захворювань серця), що було проведено за участі жінок в постменопаузальному періоді із високим ризиком серцево-судинних захворювань, встановлено, що ралоксифен не впливає на смертність від цієї патології, а також на частоту розвитку ІХС та інсульту [50]. Отже, користь лікування ралоксифеном перевищує його ризик, ось чому цей препарат широко застосовують для профілактики і лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді.

## БІСФОСФОНАТИ

Бісфосфонати — стабільні аналоги пірофосфату і характеризуються наявністю зв'язків Р-С-Р. Синтезовано різні бісфосфонати, активність яких залежить від довжини і структури бокового ланцюга. Бісфосфонати мають велику спорідненість до апатиту кісток, як *in vitro*, так і *in vivo*, що є основою для їх клінічного застосування. Вони є сильними інгібіторами резорбції кістки за рахунок зменшення популяції остеокластів шляхом збільшення їх апоптозу. Здатність бісфосфонатів пригнічувати резорбцію кістки *in vitro* широко варіює у різних сполуках (до 10 тис. разів), що зумовлює їх застосування у клініці в різних дозах. Механізм впливу на остеокласти полягає у пригніченні активності аденозинтрифосфатази (АТФази), порушенні цитоскелета і гофрованої мембрани. Амінобісфосфонати також пригнічують кілька етапів мевалонового шляху, що модифікує ізопренілювання зв'язувального білка.

Біодоступність бісфосфонатів при прийомі внутрішньо низька — від 1 до 3% прийнятої дози, і ще більше знижується під впливом їжі, кальцію, заліза, кави, чаю та апельсинового соку. Бісфосфонати швидко виводяться із плазми крові, ~50% потрапляє у кістки, а решта виводиться із сечею. Їх період напіввиведення з кісток дуже довгий.

Найпоширенішими бісфосфонатами у світі є алендронат (70 мг) та ризедронат (35 мг). У дослідженні FIT (Fracture Intervention Trial — дослідження щодо лікування переломів) показано, що лікування алендронатом зменшує майже наполовину частоту виникнення переломів хребців, зап'ястка та стегнової кістки у жінок, в анамнезі яких переломи хребців у типових місцях [51–53]. У жінок без таких переломів не відзначено істотного зниження клінічних переломів порівняно із загальною популяцією, проте в 1/3 хворих, у яких до лікування T-score МЩКТ стегнової кістки була < -2,5 SD, кількість таких переломів вірогідно зменшилася [54]. Лікування ризедронатом жінок, в анамнезі яких переломи хребців у типових місцях, знижує частоту виникнення переломів хребців на 40–49%,

а невертебральних переломів — на 30–36% [55, 56]. На великій популяції жінок похилого та старечого віку показано, що застосування ризедронату достовірно знижує ризик переломів стегнової кістки (на 30%), цей ефект був більш вираженим у жінок віком 70–79 років (–40%), але його не спостерігали у жінок віком 80 років без проявів остеопорозу [57].

Застосування ібандронату щоденно по 2,5 мг знижувало на 50–60% ризик виникнення переломів хребців, проте вплив препарату на рівень ризику невертебральних переломів був показаний лише у жінок, у яких до лікування T-score МЦКТ був <–3 SD [58, 59]. У паралельногрупових дослідженнях показано, що прийом внутрішньо 1 раз на місяць 150 мг ібандронату підвищує МЦКТ і знижує рівень біохімічних маркерів обміну кісткової тканини так само ефективно (або краще), як і щоденний прийом препарату, що стало підставою для затвердження лікування ним остеопорозу у жінок у постменопаузальному періоді [60]. Аналогічно дані паралельногрупових досліджень, у яких порівнювали ефективність періодичного внутрішньовенного введення і щоденного прийому внутрішньо ібандронату, стали підставою для затвердження застосування внутрішньовенного введення 3 мг ібандронату кожні 3 міс для лікування постменопаузального остеопорозу [61].

На основі даних II фази досліджень [62] недавно завершено велику III фазу, проведену за участю 7500 жінок з постменопаузальним остеопорозом, у якій протягом 3 років оцінювали ефективність щорічного введення 5 мг золедронату. Порівняно із групою плацебо лікування золедронатом знижувало на 70% частоту виникнення переломів хребців і на 40% переломів стегнової кістки [63]. Зараз цей препарат застосовують для лікування при постменопаузальному остеопорозі. Внутрішньовенне введення золедронату через короткий проміжок часу після першого перелому стегнової кістки знижує ризик виникнення наступних переломів та рівень пов'язаної з ними смертності [64].

Взагалі лікування бісфосфонатами достатньо безпечно. При прийомі бісфосфонатів внутрішньо можуть виникати легкі шлунково-кишкові розлади, а деякі амінобісфосфонати (алендронат і памідронат) рідко можуть спричинити розвиток езофагіту. Внутрішньовенне введення амінобісфосфонатів може індукувати тимчасові фазні реакції з лихоманкою, болем у кістках і м'язах, які послаблюються та зникають при подальших курсах лікування. У хворих на рак, яким вводили внутрішньовенно памідронат або золедронат у високій дозі, описано розвиток остеонекрозу щелепи. Частота його виникнення у хворих на остеопороз винятково низька (порядку 1/100 тис. випадків), а причинно-наслідковий зв'язок його з лікуванням бісфосфонатами не доведений.

### ПЕПТИДИ РОДИНИ ПАРАТИРЕОЇДНОГО ГОРМОНУ (ПТГ)

Безперервна ендогенна підвищена продукція ПТГ, що спостерігається при первинному чи вторинному гіперпаратиреоїдизмі або при екзогенному

\*В Україні зареєстрований під назвою Бівалос®.

введенні гормону, може призвести до тяжких порушень скелета, зокрема кортикальних ділянок кісток. Проте періодичне введення ПТГ (наприклад щоденні підшкірні ін'єкції) сприяє збільшенню кількості та підвищенню активності остеобластів, що веде до збільшення кісткової маси та поліпшення архітектури губчастих і кортикальних ділянок кісток.

Для лікування остеопорозу використовують інтактну молекулу (1–84 амінокислотний ланцюг) або N-термінальний фрагмент від 1-го до 34-го амінокислотного залишку (теріпаратид). Базируючись на молекулярних масах цих сполук, доза терипаратиду, що еквівалентна молекулі з амінокислотним ланцюгом 1–84, становить 40% (тобто 20 і 40 мкг терипаратиду еквівалентні 50 і 100 мкг 1–84 ПТГ відповідно).

Лікування кожним із цих препаратів достовірно знижує ризик переломів хребців, а терипаратид виявився ефективним і для зниження ризику виникнення невертебральних переломів. Рекомендованої дози відповідно 20 мкг терипаратиду і 100 мкг ПТГ (1–84) під шкіру щоденно [65, 66].

Лікування ПТГ вивчали протягом 18–24 міс, а позитивний ефект терипаратиду у пацієнтів із невертебральними переломами зберігався до 30 міс після припинення його застосування [67].

З побічних реакцій при лікуванні ПТГ або терипаратидом найчастіше відзначають нудоту, біль у попереку, головний біль і запаморочення. Після введення кожної дози ПТГ або терипаратиду у хворих з нормальним рівнем кальцію у крові відзначали незначне короточасне підвищення концентрації кальцію у сироватці крові, що сягає максимуму між 4-ю та 6-ю годинами після ін'єкцій, і повертається до висхідного рівня через 16–24 год. Зміни рівня кальцію незначні, що не потребує його моніторингу під час лікування. При лікуванні ПТГ і терипаратидом може незначно підвищитися екскреція кальцію із сечею, частота випадків гіперкальціурії не відрізняється від групи, що одержувала плацебо. Проте в осіб із сечокам'яною хворобою ці препарати слід застосовувати з обережністю, тому що вони можуть загострити її перебіг. Також описані окремі випадки ортостатичної гіпотензії. Вони типово проходять через кілька хвилин або годин і не перешкоджають продовженню лікування.

Використання пептидів родини ПТГ протипоказане у разі патологічно підвищеного обміну кісткової тканини — наприклад існуюча гіперкальцемія, метаболічні захворювання кістки, що не належать до первинного остеопорозу, у тому числі гіперпаратиреоїдизм і хвороба Педжета, незрозуміле підвищення активності лужної фосфатази, радіаційна терапія (зовнішнє опромінення або імплантація) хворих із злоякісними захворюваннями скелета чи метастазами у кістки. Деякі тяжкі порушення функції нирок також є протипоказаннями. У досліджах на щурах показане збільшення випадків остеосаркоми при тривалому введенні терипаратиду у дуже високих дозах, яке починали одразу ж після відлучення від самки. Проте вважають, що немає сенсу переносити ці дані на хворих, яким вводять терипаратид у набагато нижчих дозах.

**СТРОНЦІЮ РАНЕЛАТ\***

Нещодавно було зареєстровано препарат з активною речовиною стронцію ранелат для лікування пацієток із постменопаузальним остеопорозом для зниження ризику переломів хребців та стегна. Є дані, які свідчать про те, що **стронцію ранелат зменшує резорбцію кістки та одночасно стимулює формування кістки, і таким чином впливає на обидва процеси при його застосуванні для лікування остеопорозу.**

**Дослідження, що тривали протягом майже 5 років, довели ефективність стронцію ранелату у запобіганні виникнення як переломів хребців, так і невертебральних переломів. Дослідження проводили на широкій групі пацієнтів, а саме: пацієнтів з остеопенією, пацієнтів (жінок) віком >80 років, пацієнтів з остеопорозом з переломом хребців в анамнезі або без. Зниження частоти виникнення переломів стегна було також доведено у пацієнтів (жінок) віком >74 років з низькою мінеральною щільністю шийки стегна.**

Зниження частоти виникнення переломів при застосуванні стронція ранелату відповідає зниженню, описаному для бісфосфонатів для перорального прийому [68, 69].

Рекомендується приймати по 2 г (1 саше) 1 раз на добу. Всмокткування стронцію ранелату вповільнюють їжа, зокрема молоко та молочні продукти, тому цей препарат слід приймати у проміжках між їдою. Найкраще його застосовувати перед сном, принаймні через 2 год після їди.

При цьому немає потреби підбирати дозу відповідно до віку або у хворих з порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну — 30–70 мл/хв). Стронцію ранелат не слід призначати хворим з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв).

Побічні реакції при лікуванні стронцію ранелатом звичайно легкі й швидко проходять. Найчастіше відзначають нудоту та пронос, які виникають на початку лікування і проходять після 3 міс прийому препарату.

При об'єднанні всіх даних III фази досліджень остеопорозу відзначене підвищення частоти виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ; відносний ризик (ВР) — 1,42; довірчий інтервал (ДІ)=1,02; 1,98). Причинно-наслідкового зв'язку між ВТЕ та лікуванням стронцію ранелатом не виявлено, і офіційні органи не вважають наявність у анамнезі ВТЕ протипоказанням для його призначення. Проте стронцію ранелат слід використовувати з обережністю у хворих з підвищеним ризиком виникнення ВТЕ,

Таблиця 7

**Дизайн рандомізованих контрольованих досліджень та ефективність зниження ризику переломів ( ВР та 95% ДІ) при використанні основних видів медикаментозного лікування при постменопаузальному остеопорозі на фоні прийому кальцію та вітаміну D**

Препарат	Дослідження	Критерії включення	Середній вік, років	Кількість хворих	% переломів за 3 роки <sup>г</sup>		ВР (95% ДІ)
					плацебо	препарат	
<b>Переломи хребців (популяція високого ризику)</b>							
Алендронат 5–10 мг	[51]	Переломи хребців, МЩКТ ≤0,68 г/м <sup>2</sup>	71	2027	15,0	8,0	0,53 (0,41–0,68)
Ризедронат 5 мг	[55]	2 або 1 переломи хребців, T-score ≤–2	69	2458	16,3	11,3	0,59 (0,43–0,82)
Ризедронат 5 мг	[56]	>2 переломів хребців, МЩКТ не враховували	71	12 226	29,0	18,0	0,51 (0,36–0,97)
Ралоксифен 60 мг	[45]	Переломи хребців, МЩКТ не враховували	66	7705	21,2	14,7	0,70 (0,60–0,90)
Терипаратид 20 мкг <sup>а</sup>	[65]	Переломи хребців T-score на рівні ШС чи ПХ ≤–2,0 чи <2,0 переломи помірної тяжкості	69	1637	14,0	5,0	0,35 (0,22–0,55)
Ібандронат 2,5 мг	[58]	Переломи хребців і на рівні ПХ -5<T-score≤–2,0	69	2946	9,6	4,7	0,38 (0,25–0,59)
Ібандронат 20 мг	[59]	Переломи хребців і на рівні ПХ -5<T-score≤–2,0	70	708	9,6	4,9	0,50 (0,34–0,74)
<b>Стронцію ранелат 2 г</b>	<b>[68]</b>	<b>Переломи хребців, МЩКТ на рівні ПХ ≤0,840 г/м<sup>2</sup></b>	<b>69</b>	<b>1649</b>	<b>32,8</b>	<b>20,9</b>	<b>0,59 (0,48–0,73)</b>
Золедронова кислота 5 мг	[63]	T-score на рівні ШС ≤–2,5 + переломи хребців або T-score ≤–1,5 і 2 + легких чи 1 помірний переломи хребців	73	7765	10,9	3,3	0,30 (0,24–0,38)
<b>Переломи хребців (популяція низького ризику)</b>							
Алендронат 5–10 мг <sup>б</sup>	[54]	T-score на рівні ШС ≤–2	68	4432	3,8	2,1	0,56 (0,39–0,80)
Алендронат 5–10 мг <sup>б</sup>	[54]	Підгрупа жінок, T-score ≤–2,5	ДН	1631	4,0	2,0	0,50 (0,31–0,82)
Ралоксифен 60 мг	[45]	T-score на рівні ШС чи ПХ ≤–2,5 переломи хребців	66	7705	4,5	2,3	0,50 (0,40–0,80)
<b>Переломи стегна</b>							
Алендронат 5–10 мг	[51]	Переломи хребців при МЩКТ ≤0,68 г/м <sup>2</sup>	71	2027	2,2	1,1	0,49 (0,23–0,99)
Алендронат 5–10 мг <sup>б</sup>	[54]	T-score на рівні ШС ≤–2 <sup>в</sup>	68	4432	0,8	0,7	0,79 (0,43–1,44)
Алендронат 5–10 мг <sup>б</sup>	[54]	T-score на рівні ШС ≤2,5 <sup>в</sup> (аналіз підгрупи)	ДН	1631	1,6	0,7	0,44 (0,18–1,97)
Ризедронат 2,5 і 5 мг	[57]	T-score ≤–3 <sup>в</sup> або <–2 <sup>в</sup> і >1 фактор ризику переломів стегна не пов'язаний зі скелетом (підгрупа хворих на остеопороз віком 70–79 років)	77	9331	3,2	1,9	0,60 (0,40–0,90)
Ралоксифен 60 і 20 мг	[45]	T-score на рівні ШС чи ПХ ≤–2,5 ± переломи хребців	66	7705	0,7	0,8	1,10 (0,60–1,90)
<b>Стронцію ранелат 2г</b>	<b>[69]</b>	<b>Остеопороз (T-score ≤–2,5) з/без переломів в анамнезі</b>	<b>77</b>	<b>4932</b>	<b>3,4</b>	<b>2,9</b>	<b>0,85 (0,61–1,19)</b>
<b>Стронцію ранелат 2г</b>	<b>[69]</b>	<b>Вік &gt;74 з T-score ≤–2,4<sup>в</sup> (аналіз підгрупи)</b>	<b>80</b>	<b>1977</b>	<b>6,4</b>	<b>4,3</b>	<b>0,64 (0,412–0,997)</b>
Золедронова кислота 5 мг	[63]	T-score на рівні ШС ≤–2,5 ± перелом хребця або T-score ≤–1,5 і 2 легких чи 1 помірний переломи хребців	73	7765	1,4	2,5	0,59 (0,42–0,83)

ШС – шийка стегна, ПХ – поперекові хребці, ДН – даних немає; <sup>а</sup>тривалість дослідження – 20 міс; <sup>б</sup>тривалість дослідження – 4,2 року; <sup>в</sup>МЩКТ наведено до популяції дослідження NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, Національне обстеження стану здоров'я та харчування у США); <sup>г</sup>за винятком наведених у першому стовпчику.



в тому числі осіб із ВТЕ в анамнезі. При лікуванні хворих з підвищеним ризиком розвитку ВТЕ спеціальну увагу слід приділяти можливим скаргам та симптомам ВТЕ і профілактичним заходам.

Ефективність впливу основних фармакологічних препаратів на ризик виникнення переломів хребців та стегнової кістки див. у табл. 7.

### КОМБІНОВАНЕ ТА ПОЕТАПНЕ ЛІКУВАННЯ

Такі режими лікування включають комбіноване або послідовне застосування препарату з однаковою дією (наприклад  $\geq 2$  інгібітори резорбції кістки) або з різною дією (наприклад інгібітор резорбції + анаболік). Сподівання, що комбіноване лікування має бути більш ефективним, поки що не виправдалися.

Більшість сучасних даних свідчить, що комбіноване застосування двох інгібіторів сприяє більш вираженому зниженню резорбції кістки і, відповідно, більшому підвищенню значень МГДКТ, ніж використання кожного препарату окремо. Проте ці дані про більш виражений вплив на зниження ризику виникнення переломів не були достатньо доведені. Постановка досліджень жодної з опублікованих робіт не була спроможна довести різниці ризику виникнення переломів між групами лікування [70].

Якщо низькі дози ГЗТ використовують короткостроково для терапії при клімактеричних симптомах, одночасний прийом бісфосфонатів здатний знизити обмін кісткової тканини. Комбінація СМРЕ і бісфосфонатів негативно не впливає на стан кістки, але використання такої комбінації залишається сумнівним щодо її впливу на зниження частоти виникнення переломів та фармако-економічної доцільності.

Хворим, в яких лікування інгібіторами резорбції кістки виявилось недостатньо ефективним, рекомендується призначати анаболіки. Вираженість підвищення обміну кісткової тканини та даних МГДКТ після застосування терипаратиду у хворих, які одержували антирезорбтивні препарати, така ж, як і у тих, які застосовували лише анаболіки, за винятком того, що збільшення МШЦКТ хребців та стегнової кістки настає на 6 міс пізніше у хворих, які попередньо одержували алендронат [71].

Чи є клінічна перевага від комбінації антирезорбтивних препаратів і анаболіків (ПТГ) у профілактиці виникнення переломів наслідком їх дії за різними механізмами, залишається важливим питанням. При аналізі результатів лікування хворих, які щоденно одержували лише ПТГ 1–84 (100 мг/добу), або лише алендронат (10 мг/добу), або їх комбінацію, в усіх групах відзначено істотне підвищення об'ємної щільності трабекулярної кістки хребта, але у групі, яка одержувала ПТГ, це підвищення було у 2 рази більшим, ніж в інших. Отже, це свідчить про відсутність синергії між ПТГ та алендронатом [72]. Автори на підставі змін об'ємної щільності трабекулярної кістки та кортикального об'єму стегнової кістки (істотне підвищення у групі ПТГ, але не в інших групах) вважають, що алендронат може зменшувати анаболічний вплив ПТГ. Подібний висновок зроблено у дослідженні, проведеному на чоловіках,

у яких алендронат знижував здатність ПТГ підвищувати МШЦКТ поперекових хребців і шийки стегнової кістки. Ці дані є підставою рекомендувати проводити лікування ПТГ окремо і не з алендронатом [73]. Якою мірою це поширюється на інші бісфосфонати чи інші антирезорбтивні препарати, лишається нез'ясованим. Проте у деяких попередніх дослідженнях показано, що СМРЕ (ралоксифен) або інші бісфосфонати (ризедронат) так виражено не зменшують анаболічного ефекту ПТГ [74]. Явна відсутність синергічного ефекту ПТГ і алендронату не має заперечувати позитивного впливу використання інгібітора резорбції після курсу лікування ПТГ. Дійсно, є дані про посилення або принаймні підтримання позитивного ефекту лікування ПТГ на стан скелета подальшим застосуванням інгібітора резорбції (бісфосфонату або СМРЕ) [75].

### ІНШІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПРЕПАРАТИ

#### КАЛЬЦИТОНІН

Кальцитонін — це ендогенний поліпептидний гормон, що пригнічує резорбцію кістки остеокластами [76]. Кальцитонін, що виділений з риб родини лососевих, у  $\sim 40$ – $50$  разів активніший за людський. Ось чому у більшості досліджень використовували лососевий кальцитонін [77]. Для лікування застосовують ін'єкції препарату чи аплікацію на слизову оболонку носа, біологічний ефект якої становить 20–50% порівняно з ін'єкцією (200 МО назального препарату еквівалентні 50 МО ін'єкційного).

Кальцитонін помірно підвищує МШЦКТ поперекових хребців та кісток передпліччя [53, 78]. Він зменшує імовірність ступеня ризику виникнення переломів хребців, проте вираженість його впливу на ці переломи лишається сумнівною [53, 79]. Його вплив на ризик невертебральних переломів також залишається нез'ясованим [79, 80]. Крім того, кальцитонін зумовлює анальгезивний вплив у жінок при гострих переломах хребців, що (як вважається) не залежить від його впливу на остеокластичну резорбцію [77].

Отже, необхідність повторних ін'єкцій та висока вартість назальної форми препарату стають на заваді тривалому застосуванню кальцитоніну як лікарського засобу першої лінії для лікування остеопорозу. Його анальгезивний вплив є важливою властивістю, яку слід мати на увазі при гострому болю після переломів хребта.

#### ЗАМІСНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Естрогени гальмують підвищення обміну кісткової тканини, спричинене менопаузою, та запобігають втраті кісткової маси усього скелета незалежно від віку та тривалості лікування. Результати обсерваційних та рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень свідчать, що естрогени знижують ризик вертебральних та невертебральних переломів (у тому числі переломів стегнової кістки) приблизно на 30% незалежно від вихідних значень МШЦКТ [42, 81, 82]. Після припинення замісної гормональної терапії інтенсивність втрати кісткової маси підвищується до постменопаузального рівня, але зни-

ження ризику переломів може (що має бути доведеним) тривати ще кілька років [83, 84].

Організація з підтримання здоров'я жінок (Women's Health Initiative — WHI), однак, вважає, що ризики, які виникають при тривалій замісній гормональній терапії, перевищують її користь. У великому дослідженні, проведеному за участю жінок віком 60 років в постменопаузальному періоді, встановлено, що під час комбінованого прийому кон'югованих естрогенів і медроксипрогестерону ацетату підвищується на 30% ризик розвитку ІХС і раку молочної залози та на 40% — інсульту [85–87]. При цьому незначно підвищився ризик розвитку деменції [88], але не виявлено клінічно значущого впливу на залежну від стану здоров'я якість життя (розлади сну, вазомоторні реакції) [89]. У наступному аналізі показано, що рівень ризику розвитку раку молочної залози підвищувався значно менше у жінок, які раніше не проходили курси замісної гормональної терапії [87]. У жінок, у яких видалено матку, лікування кон'югованими естрогенами також призводило до істотного підвищення кількості випадків інсульту, але не впливало на ризик розвитку ІХС і раку молочної залози, що свідчило про шкідливу дію медроксипрогестерону ацетату [90]. Обговорюється питання, якою мірою користь замісної гормональної терапії іншими естрогенами і прогестинами у жінок молодшого віку в постменопаузальному періоді перевищує її ризик; але дотепер не проведено плацебо-контрольованих досліджень із безпеки такого тривалого лікування. Отже, замісну гормональну терапію більше не рекомендують використовувати як захід першої лінії для профілактики та лікування остеопорозу.

### ЕТИДРОНАТ

Етидронат — це слабкий бісфосфонат, прийом якого протягом 2 років знижує ризик переломів хребців, але не неverteбральних переломів [91]. У більшості європейських країн етидронат не рекомендується застосовувати як препарат першої лінії для лікування остеопорозу.

### ПОХІДНІ ВІТАМІНУ D

Альфакальцидол — це синтетичний аналог метаболіту вітаміну D — кальцитріолу (1,25-дигідроксивітамін D<sub>3</sub>), який у печінці метаболізується шляхом 25-гідроксилування до кальцитріолу. Він дещо менш активний, ніж кальцитріол. У деяких країнах альфакальцидол і кальцитріол застосовують для лікування остеопорозу. У ряді досліджень (але не в усіх) показане зниження ризику виникнення переломів хребців [92–94]. Вплив цього препарату на МЩКТ вивчений менш широко.

У невеликій кількості досліджень зроблено припущення, що альфакальцидол і кальцитріол діють безпосередньо на силу м'язів і тим самим знижують імовірність падінь у людей похилого віку [95].

Основна проблема при застосуванні похідних вітаміну D — ризик гіперкальціємії та гіперкальціурії. Побічними реакціями тривалої гіперкальціємії є порушення функції нирок та нефрокальциноз. У цих хворих слід часто визначати концентрацію кальцію у сироватці крові і, можливо, у сечі. Слід уникати ви-

користання у дієті харчових добавок з підвищеним вмістом кальцію або робити це з обережністю.

### КЛОДРОНАТ

Клодронат — це відносно слабкий бісфосфонат, але у рандомізованих контрольованих дослідженнях показано, що він знижує ризик виникнення вертебральних і неverteбральних переломів [91]. Його широко застосовують при лікуванні неопластичних хвороб кісток, проте його використання для лікування остеопорозу ліцензовано у невеликій кількості країн.

### ДОТРИМАННЯ РЕЖИМУ ЛІКУВАННЯ ТА ЙОГО МОНІТОРИНГ

#### ДОТРИМАННЯ РЕЖИМУ ЛІКУВАННЯ

При обговоренні проблеми дотримання режиму лікування перш за все необхідно дати визначення деяким термінам [97], тому що у літературі використовують дуже багато їх тлумачень.

1. Дотримання (adherence) — загальний термін, який об'єднує всі наведені нижче аспекти.

2. Постійність (persistence) — як довго хворий приймає лікарський засіб. Постійність може бути виражена кількістю днів до припинення хворим прийому препарату або відсотком хворих, які продовжують приймати препарат через певний час після його першого призначення. Непостійність — це те ж саме, що припинення, коли кількість днів, протягом яких хворий приймав препарат, менша за запланований термін лікування препаратом.

3. Схильність (compliance) до режиму лікування — ретельне виконання рекомендацій щодо лікування, наведених в інформаційному вкладиші виробника до препарату. Під цим терміном часто спрощено розуміють відношення кількості прийнятих доз до кількості призначених доз. При такому спрощенні часто губляться важливі компоненти схильності, наприклад, прийом препарату одночасно з їжею (для пероральних бісфосфонатів), певний час дня прийому, прийом значно підвищених доз для компенсації пропущених доз, викидання таблеток та ін.

4. Первинне недотримання (primary non-adherence) — ситуація, коли хворий ніколи не приймав приписаного йому препарату.

Недотримання режиму лікування — це дуже поширена проблема для охорони здоров'я. За оцінками, лише половина хворих дотримуються режиму тривалого лікування, проте і серед них є невелика кількість тих, хто не дуже ретельно виконує цей режим.

Несумлінне дотримання режиму лікування — звичайне явище у хворих на остеопенію та остеопороз. Подолання недотримання режиму лікування стає особливою проблемою при безсимптомних захворюваннях кісток та інших безсимптомних патологічних станах. У таких ситуаціях низький рівень усвідомлення небезпеки для здоров'я нездатний мотивувати хворого дотримуватися режиму лікування. Крім того, ризик недотримання режиму

лікування підвищується при збільшенні тривалості будь-якої терапії [98].

Недотримання режиму прийому препаратів пов'язане з негативними наслідками перебігу остеопорозу чи остеопенії; у таких хворих повільніше знижується обмін кісткової тканини, менше збільшується МЩКТ та істотно вищий ризик виникнення переломів [99].

Поліпшення дотримання лікування остеопорозу потребує ефективного контакту медичного працівника з хворим та ретельного моніторингу його поведінки, аби своєчасно помітити зниження бажання хворого успішно продовжувати лікування. Віра хворого у позитивний вплив лікарських засобів сприяє підвищенню ступеня дотримання режиму лікування, що може бути підсилене сподіванням на зниження ризику виникнення переломів та підвищення якості життя. Хворих можна заохочувати до виконання режиму лікування шляхом ознайомлення їх із результатами визначення рівня біохімічних маркерів обміну кісткової тканини чи даних МЩКТ та поясненням зв'язку змін значень цих показників із зниженням ризику виникнення переломів. Іншим способом підвищення дотримання лікування є використання спрощених терапевтичних програм або таких режимів, які добре узгоджуються зі способом життя хворого [100].

Слід відзначити, що недотримання може виражатися у формі ненадійного прийому препаратів, навіть коли лікарські засоби приймають вчасно. Прикладом є порушення всмоктування бісфосфонатів, коли їх приймають під час їди. Наслідком такого недотримання є зниження надходження препарату в організм та підвищення ризику розвитку побічних ефектів [101].

### **ВИКОРИСТАННЯ ДЕНСИТОМЕТРІЇ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ЛІКУВАННЯ**

**Мета медикаментозної терапії хворих на остеопороз — істотне підвищення міцності кістки задля зниження ризику виникнення переломів.**

У чоловіків та жінок, які не лікуються, одним із основних чинників міцності кістки є рівень її мінеральної щільності, а низькі значення МЩКТ є важливим предиктором переломів. Дані щодо залежності довготривалої ефективності антиостеопоротичних препаратів від ступеня підвищення і підтримання МЩКТ є суперечливими. Методом мета-регресії, що базується на сумарній статистиці, показана більш сильна кореляція між змінами значень МЩКТ та зниженням ризику виникнення переломів, ніж при аналізі даних окремого хворого [102, 103].

Лише 16% зниження ризику переломів хребців після лікування алендронатом пояснювали підвищенням МЩКТ на рівні поперекових хребців [104], але більш значуще підвищення МЩКТ на рівні хребта і стегнової кістки після лікування алендронатом більшою мірою знижувало ризик виникнення неverteбральних переломів. Між тим, у хворих, які лікувалися ризедронатом або ралоксифеном, зміни МЩКТ погано прогнозують ступінь зниження ризику виникнення переломів хребців (ралоксифен) або неverteбральних (ризедронат) переломів. Зниження ризику виникнення

неverteбральних переломів при лікуванні ризедронатом на 12 і 7% пов'язане зі змінами МЩКТ хребта і шийки стегнової кістки відповідно [105]. Для ралоксифену частка змін МЩКТ у зниження ризику переломів хребців становить лише 4% [106].

При лікуванні терипаратидом (препарат, що стимулює формування кістки) зниження ризику виникнення переломів хребців на  $\frac{1}{3}$  можна пояснити підвищенням МЩКТ. За попередніми даними **значна частка (до 74%) протипереломної ефективності стронцію ранелату може бути пояснена збільшенням МЩКТ усієї стегнової кістки або її шийки** [108]. Для з'ясування ролі моніторингу МЩКТ у хворих, які лікуються препаратами, що стимулюють формування кістки, потрібні додаткові дослідження, але вже встановлено, що моніторинг МЩКТ при лікуванні інгібіторами резорбції кістки не має інформативної цінності.

### **МОНІТОРИНГ ЛІКУВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ОБМІНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ**

За останні 20 років виявлено кілька маркерів, які відображають загальну інтенсивність формування і/або резорбції кістки. Більшість з них імунологічні, в яких використовують антитіла, що розпізнають специфічні компоненти кісткового матрикса (наприклад, колаген 1-го типу або неколагенові білки), які виділяються у кровотік під час формування кістки остеобластами або її резорбції остеокластами. Іншими аналізами визначають активність ферментів, що характерні для остеобластів (кісткова лужна фосфатаза) або остеокластів (тарtrat-резистентна кисла фосфатаза). Найбільш інформативними маркерами при дослідженні остеопорозу є такі: для оцінки формування кістки — остеокальцин та N-кінцевий пропептид проколагену 1-го типу (procollagen I N-terminal extention peptide — P1NP), для оцінки резорбції кістки — C-телопептид колагену 1-го типу (особливо СТХ сироватки крові — carboxy-terminal collagen crosslinks, Serum CrossLaps), який є продуктом деградації колагену 1-го типу [109, 110].

Проведення антирезорбтивного лікування (кальцитонін, естрогени, СМРЕ і бісфосфонати) викликає зниження до пременопаузального рівня значень біохімічних маркерів резорбції кістки за 3–6 міс, а формування кістки — за 6–9 міс. Зниження значень маркерів обміну кісткової тканини при лікуванні алендронатом або естрогенами є дозозалежним і корелює з довготривалим (2–3 роки) підвищенням МЩКТ хребта і стегнової кістки [111]. Більш важливим є те, що відзначено достовірний зв'язок між досить швидким зниженням абсолютних значень маркерів обміну кісткової тканини при застосуванні антирезорбтивних препаратів (ралоксифен та бісфосфонати) та величиною зниження ризику verteбральних та неverteбральних переломів [112–114]. Окрім того, у великому проспективному дослідженні виявлено, що використання маркерів обміну кісткової тканини для моніторингу при терапії бісфосфонатами сприяє більш ретельному дотриманню режиму лікування хворими, порівняно з тими, в кого не визначали цих маркерів [115]. Отже, визначення маркерів обміну кісткової тканини після кількох місяців те-

рапії не лише дає важливу інформацію, але й підвищує схильність хворих до успішного лікування. При застошуванні терипаратиду, що посилює формування кістки, рівень P1NP у сироватці крові за 1–3 міс підвищується у 2–3 рази, що корелює з відповідним підвищенням МЩКТ [116, 117]. На жаль, немає даних про зв'язок змін обміну кісткової тканини під впливом терипаратиду та зниженням ризику ймовірності виникнення переломів. Зміни маркерів обміну кісткової тканини при застошуванні стронцію ранелату не мають суттєвого значення при моніторингу клінічної ефективності [68].

### ОЦІНКА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕЛОМІВ

Збільшення поширення остеопорозу, поглиблення знань механізму його розвитку та перебігу, а також розробка ефективних методів лікування зумовили необхідність підвищення вимог до моніторингу хворих з цією патологією. Це, у свою чергу, потребує широкого розповсюдження устаткування для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу. Визначення МЩКТ є основним компонентом оцінки, тому що вираженість остеопорозу визначається у значеннях МЩКТ та порушень мікроархітекtonіки кісткової тканини. Дотепер ще немає клінічних приладів визначення якості кістки за допомогою показників, які не залежать від щільності кістки, ось чому на практиці оцінка ступеня тяжкості остеопорозу основана на визначенні маси скелета, яку вимірюють за даними МЩКТ [13].

**Клінічне значення остеопорозу полягає у збільшенні кількості переломів та підвищенні захворюваності й смертності, що супроводжуються ним. Саме тому основну увагу зосереджують на виявленні хворих з високим ризиком виникнення переломів, а не чоловіків та жінок з остеопорозом** [118]. Хоч маса кістки є важливою складовою ризику переломів, інші порушення скелета також мають певний вплив на ламкість кістки. Крім того, схильність до падінь, сила удару також впливають на величину ризику переломів. **Оскільки МЩКТ є лише одною із складових ризику переломів, при оцінці ризику слід враховувати також значення інших показників ризику переломів, які є додатковою інформацією до МЩКТ.**

### МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКИ

Використання для прогнозу ризику виникнення переломів значень маси кістки залежить від точності її визначення. Точність у цьому плані є інформативністю значень вимірювання для прогнозування переломів. Взагалі, всі абсорбційні методи мають високу специфічність, але низьку чутливість, вона залежить від вибору величини значення МЩКТ, яка приймається за показник високого ризику. За даними багатьох перехресних проспективних популяційних досліджень ризик виникнення переломів зростає від 1,5 до 3,0 разів при зниженні значення МЩКТ на кожне SD (див. табл. 3) [14]. Ступінь інформативності МЩКТ у прогнозуванні переломів приблизно такий же, як інформативності рівня артеріального тиску у прогнозуванні інсульту, та значно вищий за інформативність

концентрації холестерину сироватки крові у прогнозуванні інфаркту міокарда [13].

Незважаючи на технічні характеристики, слід визнати, що нормальні значення МЩКТ зовсім не гарантують того, що не трапиться перелому, вони лише вказують на знижений ризик можливості його виникнення. Навпаки, характерні для остеопорозу значення МЩКТ свідчать лише про високий ризик переломів, а не про неминучість їх виникнення. У віці 50 років частка жінок з остеопорозом, у яких в наступні 10 років виникнуть переломи стегнової кістки, хребта, передпліччя або проксимальної ділянки плечової кістки, становить ~45% (тобто позитивні прогнозовані значення). Ступінь точності (чутливість) прогнозу дуже низький — 96% переломів стегнової кістки, хребта, передпліччя або проксимальної ділянки плечової кістки виникнуть у жінок, у яких немає остеопорозу [119]. Низька чутливість є однією із причин, чому проведення популяційного скринінгу МЩКТ у жінок в менопаузальному періоді широко не рекомендується.

### ВІК

Інформативність прогнозу остеопорозу може бути підвищена одночасним урахуванням інших, незалежних від МЩКТ, чинників ризику. Можливо, найкращим прикладом є вік. Однакові числа T-score, що визначені одним і тим же методом на одній і тій самій ділянці, мають різне інформативне значення у хворих різного віку. При будь-якій МЩКТ ризик виникнення переломів у людей літнього віку набагато вищий, ніж у молодих [120]. Це є наслідком того, що вплив віку не залежить від МЩКТ. При пороговому для остеопорозу значенні T-score (-2,5 SD) імовірність виникнення переломів у шведських чоловіків і жінок залежно від віку коливається від 1,4 до 10,5% (табл. 8) [121]. Отже, одночасне врахування віку і МЩКТ підвищує ступінь ризику, що визначається.

Таблиця 8

**10-річна імовірність виникнення переломів стегнової кістки у шведських жінок залежно від віку у загальній популяції та при різних рівнях МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки (передруковано з [121] із люб'язного дозволу видавництва «Springer Science + Business Media»)**

Вік, років	Загальна популяція	T-score = -1	T-score < -1	T-score = -2,5	T-score ≤ -2,5
45	0,4	0,4	0,8	1,4	2,2
50	0,6	0,5	1,1	1,7	2,9
55	1,2	0,7	2,0	2,9	5,1
60	2,3	1,1	3,3	4,4	7,8
65	3,9	1,5	5,0	5,9	10,9
70	7,3	2,0	8,3	8,8	16,7
75	11,7	2,3	11,8	11,1	21,5
80	15,5	2,5	14,6	11,5	23,8
85	16,1	2,1	14,7	10,0	21,9

Крім того, є значна кількість додаткових незалежних від віку та МЩКТ факторів ризику виникнення переломів.

### ІНШІ КЛІНІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ

На сьогодні ідентифікована значна кількість додаткових факторів ризику виникнення переломів [122–124]. **Для оцінки ризику викликають інтерес ті фактори, внесок яких у ризик переломів перевищує МЩКТ або вік** [125]. Деякі фактори ризику взагалі не мають відношення до певного виду

лікування, ось чому так важливо встановити зв'язок між абсолютною ймовірністю переломів та оборотним фактором ризику. Наприклад, схильність до падіння — це фактор високого ризику виникнення переломів, проте лікування препаратами, що підвищують обмін кісткової тканини, мало або зовсім не впливає на ступінь вираженості цього фактора.

За останні кілька років виконано ряд метааналізів із метою визначення клінічних факторів ризику, які можна використовувати з/без даних МЩКТ. Вони наведені нижче, а їх інформативність у прогнозуванні ризику виникнення переломів показана у табл. 9 [126].

Таблиця 9

**ВР виникнення переломів стегнової кістки та 95% ДІ, що співвіднесенні з віком, з/без урахування МЩКТ (передруковано з [126] із люб'язного дозволу видавництва «Springer Science + Business Media»)**

Фактори ризику	Без урахування МЩКТ ВР		З урахуванням МЩКТ ВР	
	95% ДІ		95% ДІ	
Індекс маси тіла (ІМТ)				
20 проти 25 кг/м <sup>2</sup>	1,95	1,71–2,22	1,42	1,23–1,65
30 проти 25 кг/м <sup>2</sup>	0,83	0,69–0,99	1,00	0,82–1,21
Наявність переломів після 50 років	1,85	1,58–2,17	1,62	1,30–2,01
Переломи стегнової кістки у батьків	2,27	1,47–33,49	2,28	1,48–3,51
Тютюнопаління	1,84	1,52–2,22	1,60	1,27–2,02
Лікування системними глюкокортикоїдами	2,31	1,67–3,20	2,25	1,60–3,15
Вживання алкоголю >2 одиниць на день	1,68	1,19–2,36	1,70	1,20–2,42
Ревматоїдний артрит	1,95	1,11–3,42	1,73	0,94–3,20

1. Низький ІМТ. Низький ІМТ є істотним фактором ризику переломів стегнової кістки. Так, ризик переломів у особи з ІМТ 20 кг/м<sup>2</sup> майже у 2 рази вищий, ніж в особи з ІМТ 25 кг/м<sup>2</sup> (див. табл. 9). Важливо відзначити, що при порівнянні осіб з ІМТ 25 кг/м<sup>2</sup> і 30 кг/м<sup>2</sup> значення ризику не знижуються наполовину, тобто худорба є фактором ризику, тоді як повнота — є протекторним фактором. Також слід відзначити, що інформативність ІМТ у прогнозуванні переломів значно зменшується при співвіднесенні його з МЩКТ [127].

2. Дані багатьох досліджень свідчать, що наявність в анамнезі переломів, зумовлених остеопорозом, є важливим фактором ризику виникнення наступних переломів [17, 128]. При наявності в анамнезі переломів ризик їх виникнення підвищується майже в 2 рази. Підвищення ризику переломів хребців стає ще більш значним за наявності у минулому переломів хребта. При цьому ступінь ризику частково не залежить від МЩКТ. Взагалі, співвіднесенні фактора ризику з МЩКТ знижує значення ВР на 10–20% (див. табл. 3).

3. Наявність у сімейному анамнезі переломів, зумовлених остеопорозом, є важливим фактором ризику, який значною мірою не залежить від МЩКТ [129]. Наявність у сімейному анамнезі переломів стегнової кістки є більш вагомим фактором ризику, ніж наявність у сімейному анамнезі остеопоротичних переломів іншої локалізації, та не залежить від МЩКТ.

4. Тютюнопаління — фактор ризику, що частково залежить від МЩКТ [130].

5. Застосування глюкокортикоїдів — одна з важливих причин остеопорозу і переломів [131]. Ризик виникнення переломів, що зумовлений застосуванням глюкокортикоїдів, не пов'язаний виключно

із втратою кісткової маси, а його незалежність від МЩКТ має бути доведена [132].

6. Алкоголь. Між вживанням алкоголю та ступенем ризику виникнення переломів встановлено дозозалежний зв'язок. Вживання щодня  $\leq 2$  одиниць алкоголю (1 одиниця алкоголю = 10 мл, або 8 г абсолютного етилового спирту — прим. пер.) не підвищує ступеня ризику. У деяких дослідженнях навіть відзначено при цьому зниження ризику виникнення переломів. Проте вживання  $\geq 3$  одиниць алкоголю дозозалежно підвищує цей ризик [133].

7. Ревматоїдний артрит. Підвищення ризику виникнення переломів може бути наслідком впливу багатьох вторинних причин остеопорозу (наприклад запальні захворювання кишечника, ендокринні розлади), але у більшості випадків залишається нез'ясованим, наскільки високий ризик переломів залежить від низької МЩКТ або інших факторів ризику (наприклад глюкокортикоїдів). І навпаки, ревматоїдний артрит спричинює підвищення ризику виникнення переломів незалежно від значень МЩКТ та використання глюкокортикоїдів [132].

## БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ОЦІНКИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕЛОМІВ

Після настання періоду менопаузи підвищуються значення маркерів стану кісткової тканини; за даними деяких досліджень інтенсивність втрати кісткової маси корелює зі змінами значень маркерів, що визначаються [110]. Це свідчить про доцільність використання біохімічних показників стану метаболізму скелета при оцінці ступеня ризику виникнення переломів. У кількох проспективних дослідженнях показано, що у жінок в постменопаузальному періоді рівень у сироватці крові та екскреція з сечею сполук, що характеризують обмін кісткової тканини, корелюють із рівнем ризику виникнення переломів [110, 134]. У деяких дослідженнях встановлено, що жінки, в яких значення цих маркерів вищі за рівень в пременопаузальному періоді (25–40% жінок у постменопаузальному періоді), мають приблизно у 2 рази вищий ризик виникнення переломів хребців і невертебральних переломів (у тому числі стегнової кістки) незалежно від віку та значень МЩКТ.

## ВИЯВЛЕННЯ ХВОРИХ З ОСТЕОПОРОЗОМ

У Європі на сьогодні немає загальноприйнятої політики щодо проведення скринінгу населення з метою виявлення хворих на остеопороз або з високим ризиком виникнення переломів. Зі збільшенням кількості ефективних препаратів та зниженням їх вартості ця ситуація може змінитися, зокрема стосовно людей літнього та старечого віку. За відсутності такої політики **хворих виявляють при періодичних оглядах за наявністю в анамнезі переломів внаслідок остеопорозу чи істотних факторів ризику**. Перелік факторів ризику, на які звертають увагу при клінічній оцінці стану хворого, наведений у табл. 10 [19]. У перелік не внесені показники обміну кісткової тканини, тому що вони не пройшли валідації на великих когортах хворих по всьому світі з тим, аби впровадити їх до алгоритму обстеження.

Таблиця 10

Клінічні фактори ризику, що використовуються при оцінці ступеня ризику виникнення переломів

Фактори ризику
• Вік
• Стать
• Низький ІМТ
• Наявність в анамнезі переломів внаслідок остеопорозу, зокрема стегнової кістки, зап'ястки та хребта, у тому числі морфометричні переломи хребців
• Переломи стегнової кістки у батьків
• Лікування глюкокортикоїдами (щоденно >5 мг преднізолону чи аналога протягом ≥3 міс)
• Тютюнопаління
• Вживання ≥3 одиниць алкоголю на день
• Вторинні причини остеопорозу
– Ревматоїдний артрит
– Нелікований гіпогонадізм у чоловіків та жінок, наприклад передчасна менопауза, двосторонні оваріоектомія або орхіектомія, невротична анорексія, хіміотерапія раку молочної залози, гіпіпітuitarизм
– Запальні захворювання кишечника, наприклад хвороба Крона та виразковий коліт. Слід відзначити, що ризик частково залежить від прийому глюкокортикоїдів, проте після врахування їх дії незалежний ризик залишається
– Тривале зниження рухливості, наприклад травми спинного мозку, хвороба Паркінсона, інсульт, м'язева дистрофія, анкілозивний сподиліт
– Пересадка органів
– Цукровий діабет I типу
– Розлади функціонального стану щитоподібної залози, наприклад нелікований гіпертиреоз, передозування гормональних препаратів при лікуванні гіпотиреозу
– ХОХЛ

Натепер лікування остеопорозу значною мірою спрямоване на жінок з клінічними факторами ризику, що визначені за даними МЩКТ. Дані про те, що клінічні фактори ризику та вік модулюють імовірність виникнення переломів (і, відповідно, рентабельність лікування), стали підставою для думки про **спрямування лікування на зниження ймовірності переломів, а не лише на корекцію МЩКТ** [18, 19, 118, 125, 135, 136]. При цьому кращим показником є саме ймовірність переломів, але практичні лікарі не вміють визначити імовірності, хоч методи її визначення вже опубліковані.

**Один із алгоритмів виявлення хворих із остеопорозом** наведений на рис. 3 [137]. Він базується на даних про взаємодію клінічних факторів ризику, віку та значень МЩКТ і впроваджений у Великобританії. Алгоритм ведення таких хворих дає можливість проводити лікування без визначення МЩКТ, тому що наявність переломів в анамнезі є дуже вагомим фактором ризику, що значною мірою не залежить від МЩКТ. За наявності інших факторів ризику є можливість проводити економічно рентабельне лікування жінок віком ≥65 років, проте молодшим жінкам слід додатково визначити МЩКТ. Лікування жінок, у батьків яких були переломи стегнової кістки, буде ефективним, коли значення T-score шийки або всієї стегнової кістки буде ≤ -1 SD. Для жінок, які тривалий час застосовують глюкокортикоїди, мінімальний T-score має становити -2,0 SD, тоді як за наявності слабших факторів ризику (вторинні причини остеопорозу, тютюнопаління, вживання ≥3 одиниць алкоголю на день) T-score становить -2,5 SD. Перевагою цього алгоритму є можливість призначення лікування без визначення T-score, що поки не практикується у Європі.



Рис. 3. Алгоритм ведення жінок у постменопаузальний період, що базується на економічному аналізі витрат у системі охорони здоров'я Великобританії (адаптовано за [137])

Незважаючи на те що багатьом хворим лікування може бути проведене без визначення МЩКТ, існує загальноприйнята думка, що жінкам (за винятком тих, хто мав переломи внаслідок остеопорозу) не можна надавати лікування без визначення МЩКТ. Прийняття такої стратегії негативно не вплине на рентабельність ведення хворих, тому що визначення МЩКТ включене до всіх алгоритмів терапії. Проте відмова від визначення МЩКТ зробить лікування ще більш рентабельним.

Хоч ця схема з економічних підстав може бути виправдана у Великобританії, слід визначити, чи придатні такі порогові значення віку та МЩКТ для інших країн.

### ПОРІВНЯННЯ РІЗНИХ СТРАТЕГІЙ ВІЯВЛЕННЯ ХВОРИХ

Відповідно до методичних рекомендацій Європейського фонду з остеопорозу (нині — Міжнародний фонд з остеопорозу) у Великобританії було оцінено вигідність денситометрії кісток. Проведення денситометрії кісток вважається виправданим щодо відношення витрат до запобігання переломів та є більш рентабельним, ніж лікування хворих з факторами ризику але без даних МЩКТ [30].

Ефективність стратегії виявлення хворих з остеопорозом, раніше прийнятої у Європі (ЄВР) [30], порівняли з викладеною у методичних рекомендаціях (ВООЗ) [138]. Порівняння було проведене на моделі, що базувалася на даних 10 проспективних популяційних когортних досліджень обсягом 250 тис. осіб років. Для цього порівняння, що було модельоване у Великобританії, для кожної моделі (ЄВР та ВООЗ) використовували однакові фактори ризику і однакову кількість значень МЩКТ.

У стратегії ЄВР підставою відбору осіб для визначення МЩКТ були наявність клінічних факторів ризику, а проведення лікування рекомендувалося у тому разі, якщо за даними МЩКТ значення T-score були -2,5 SD. У дослідженні враховували такі фактори ризику: наявність в анамнезі переломів, зумовлених остеопорозом, ІМТ <19 кг/м<sup>2</sup>, переломи стегнової кістки у батьків, тривале лікування пероральними глюкокортикоїдами, ревматоїдний артрит, тютюнопаління та щоденний прийом 3 і більше одиниць алкоголю. Кількість визначень МЩКТ, змодельованих для обох стратегій, була визначена за поширеністю специфічних для віку клінічних факторів ризику. Враховуючи, що

ефективність лікування становить 35%, кількість попереджених за допомогою обох стратегій переломів наведена в табл. 11 [138].

Таблиця 11

Порівняння ефективності двох стратегій ведення хворих на остеопороз (передруковано з [138] із люб'язного дозволу видавництва «Springer Science + Business Media»)

Вік, років	Кількість визначень МЦКТ/1000	Виявлені на кількість жінок з високим ризиком/1000		Кількість очікуваних переломів стегнової кістки*		Кількість попереджених переломів стегнової кістки (витрати/попереджені переломи, £ тис.)	
		ЄВР	ВООЗ	ЄВР	ВООЗ	ЄВР	ВООЗ
50	450	26	41	<1	1	0,1 (174)	0,4 (63)
60	450	52	65	2	4	0,7(37)	1,2(22)
70	500	120	355	16	30	5,7(5)	10,6(3)
80	550	235	606	51	92	17,9(1,8)	32,0(1,2)

\*У жінок з високим ризиком.

Порівняно зі стратегією ЄВР за допомогою підходу ВООЗ можна виявити більше хворих із високим ризиком виникнення переломів стегнової кістки; це свідчить, що використання показника МЦКТ підвищує ефективність запропонованої ВООЗ стратегії.

У кожній віковій групі витрати на запобігання переломам нижчі при стратегії ВООЗ.

## ІНТЕГРУВАННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ

Використання клінічних факторів ризику разом із МЦКТ та віком підвищує чутливість прогнозування імовірності виникнення переломів, не впливаючи на його специфічність. Численність цих факторів ризику ставить проблему про одиниці вимірювання ризику. Значення T-score у цій ситуації малопродатні, тому що кожна комбінація факторів ризику має свої критерії ризику. Хоча використання показника ВР і допустиме, але для клініцистів найкраще підходить показник абсолютного ризику (або ймовірності) виникнення переломів.

## ІМОВІРНІСТЬ ПЕРЕЛОМІВ

Значення абсолютного ризику виникнення переломів залежать від віку, очікуваної тривалості життя, а також рівня на даний час ВР. Взагалі, значення рівня ВР, що пов'язаний із очікуваною тривалістю життя, знижуються з віком (особливо після 70 років), тому що ризик смерті випереджає підвищення частоти виникнення переломів із віком. Оцінка рівня ризику виникнення переломів за період усього життя має значення для встановлення розмірів того тягаря, що накладає остеопороз на суспільство, а також ефективності медико-соціальної допомоги. Проте така оцінка малопродатна для окремих осіб, яким має бути надане лікування [119]; ось чому Міжнародний фонд з остеопорозу та ВООЗ рекомендують оцінювати ризик переломів за короткі періоди і виражати його у значеннях абсолютного ризику, тобто ймовірності за 10-річний інтервал [118]. Період у 10 років охоплює як звичайну тривалість лікування, так і наслідки після його припинення.

Основною перевагою використання показника абсолютної ймовірності ризику переломів є стандартизація представлення результатів різних методів та ділянок вимірювання, що використовуються для визначення ризику, а також впровадження додаткової інформації, яку одержують на підставі даних про вік

і клінічні фактори ризику. Значення оціненої ймовірності, безумовно, будуть залежати від технічних характеристик (коефіцієнт ризику) апаратури та ділянок, що вимірюються.

Зв'язок між значеннями ВР та 10-річною ймовірністю наведений у табл. 12 [119]. Наприклад, 10-річна ймовірність перелому стегнової кістки у жінки віком 60 років становить 2,4%. За наявності в анамнезі перелому, зумовленого втратою кісткової тканини внаслідок остеопорозу, цей ризик підвищується приблизно у 2 рази і становить 4,8%. Інтеграція факторів ризику не є новим підходом, вона успішно використовується при розробці медико-соціальних заходів щодо ІХС [139].

Таблиця 12

10-річна ймовірність та ВР переломів у популяції шведських жінок різного віку (передруковано з [119] із дозволу видавництва «Elsevier»)

ВР	50	60	Вікові групи, років	
			70	80
<b>(а) Переломи стегнової кістки</b>				
1	0,57	2,40	7,87	18,0
2	1,14	4,75	5,1	32,0
3	1,71	7,04	21,7	42,9
4	2,27	9,27	27,7	51,6
<b>(б) Переломи стегнової кістки, клінічні переломи хребта, плечової кістки або перелом Колліса (перелом променевої кістки у типовому місці)</b>				
1	5,8	9,6	16,1	21,5
2	11,3	18,2	29,4	37,4
3	16,5	26,0	40,0	49,2
4	21,4	33,1	49,5	58,1

## ВИЯВЛЕННЯ ХВОРИХ ІЗ РІЗНОЮ ІМОВІРНІСТЮ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕЛОМІВ

**Алгоритм, що враховує внесок клінічних факторів ризику у рівень ризику виникнення переломів з/без даних МЦКТ, розроблений Центром з метаболічних захворювань кісток, що співпрацює з ВООЗ, у Шеффилді (Великобританія). За допомогою програми FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) можна розрахувати 10-річну ймовірність переломів стегнової кістки або основних остеопоротичних переломів, до яких належать клінічні переломи хребта, переломи стегнової кістки, кісток передпліччя та плечової кістки.** Країни Європи з розрахованим різним рівнем ймовірності переломів наведені у табл. 13 [140]. Для країн з недостатнім обсягом епідеміологічних даних потрібне використання розрахованих значень

Таблиця 13

Класифікація європейських країн за рівнем популяційного ризику переломів стегнової кістки (адаптовано за [141])

Рівень ризику	Країни, для яких розраховано рівень ризику	Країни з подібним рівнем ризику
Дуже високий	Швеція	Данія Ісландія Норвегія
Високий	Великобританія Італія	Голландія Греція Німеччина Португалія Угорщина Швейцарія
Середній	Іспанія Франція	
Низький	Турція	

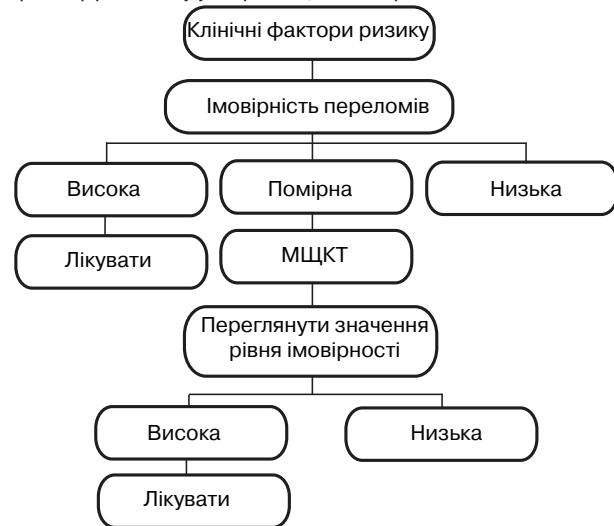
У разі відсутності можливості робити розрахунки на комп'ютері використовують таблиці для країн, для яких розраховано рівень ризику

(<http://www.shef.ac.uk./FRAX>) при різній кількості клінічних факторів ризику. Як приклад у табл. 14 наведені дані для жінок віком 60 років, мешканок Великобританії. Отже, у жінки з Великобританії віком 60 років з ІМТ 20 кг/м<sup>2</sup>, яка перенесла перелом кісток передпліччя і має виразковий коліт (тобто 2 клінічних факторів ризику), 10-річна ймовірність переломів становить 15% (9–24%). У зв'язку з тим, що частка впливу різних факторів ризику на значення ймовірності різна, у дужках наведений істинний діапазон у %, а не ДІ.

**Таблиця 14**  
Таблиця FRAX з 10-річної ймовірності (%) основних остеопоротичних переломів (клінічні переломи хребта, переломи стегнової кістки, кісток передпліччя та плечової кістки) відповідно до значень ІМТ і кількості клінічних факторів ризику (КФР) у жінок віком 60 років, мешканок Великобританії. У дужках наведений істинний діапазон у %, а не ДІ, тому що частка впливу різних факторів ризику на значення ймовірності різна (передруковано за дозволом із [19])

Кількість КФР	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>						
	15	20	25	30	35	40	45
0	7,4 (8,4–16)	6,5 (7,2–13)	6,0 (6,5–12)	5,2 (5,6–11)	4,6 (4,9–9,2)	4,0 (4,2–8,0)	3,5 (3,7–7,0)
1	12 (11–26)	10 (9–24)	9,3 (7,9–22)	8,1 (6,9–20)	7,0 (5,9–17)	6,1 (5,1–15)	5,3 (4,4–13)
2	18 (16–40)	15 (13–16)	14 (11–34)	12 (9,5–30)	11 (8,2–27)	9,2 (7,1–24)	8,1 (6,1–21)
3	27 (26–53)	23 (22–47)	20 (18–44)	18 (16–39)	16 (14–35)	14 (12–31)	12 (10–27)

©Центр із метаболічних захворювань кісток, що співпрацює з ВООЗ, при Шеффілдському університеті, Великобританія



**Рис. 4.** Алгоритм оцінки ймовірності переломів (передруковано за дозволом із [20])

Визначення МЩКТ дає можливість переглянути значення раніше встановленої ймовірності виникнення переломів з урахуванням даних МЩКТ та клінічних факторів ризику. Ймовірність, розрахована для європейських країн, наведена у табл. 13 [19]. У разі неможливості робити розрахунки на комп'ютері використовують таблиці FRAX, у яких наведена ймовірність переломів для кожної країни, розрахована на підставі даних МЩКТ для шийки стегнової кістки та кількості клінічних факторів ризику. У табл. 15 наведено приклад для жінки 60 років, мешканки Великобританії. У цієї жінки T-score для шийки стегнової кістки становить –3 SD, крім того, в неї ревматоїдний артрит і вона приймає глюкокортикоїди (тобто 2 фактори ризику). 10-річна ймовірність виникнення переломів у неї становить 25% (19–34%). Як зазначено

вище, у дужках наведено істинний діапазон у %, а не ДІ, тому що частка впливу різних факторів ризику на значення ймовірності різна. Слід відзначити, що вторинні причини остеопорозу, за винятком ревматоїдного артриту, при наявності даних МЩКТ не підвищують значень ризику виникнення переломів. Так, у жінки віком 60 років, мешканки Великобританії, T-score для шийки стегнової кістки становить –3 SD і є виразковий коліт (тобто 1 вагомий клінічний фактор ризику) 10-річна ймовірність виникнення переломів становить 18% (15–21%).

**Таблиця 15**

Таблиця FRAX з 10-річної ймовірності (%) основних остеопоротичних переломів (клінічні переломи хребта, переломи стегнової кістки, кісток передпліччя та плечової кістки) відповідно до значень у МЩКТ і кількості КФР у жінок віком 60 років, мешканок Великобританії. У дужках – істинний діапазон у %, а не ДІ, тому що частка впливу різних факторів ризику на значення ймовірності різна (передруковано за дозволом із [19])

Кількість КФР	МЩКТ T-score (шийка стегнової кістки)					
	–4,0	–3,0	–2,0	–1,0	0	1,0
0	23	12	7,7	5,5	4,6	4,1
1	32 (29–37)	18 (15–21)	11 (8,2–14)	8,0 (5,5–11)	6,8 (4,5–9,5)	6,0 (3,9–8,4)
2	44 (38–54)	25 (19–34)	16 (10–24)	12 (6,7–18)	9,8 (5,4–16)	8,6 (4,6–14)
3	58 (48–68)	35 (25–49)	23 (14–36)	16 (8,7–22)	14 (6,9–25)	12 (5,9–22)
4	71 (59–78)	46 (35–59)	31 (22–44)	22 (14–35)	19 (11–31)	17 (9,4–28)

©Центр з метаболічних захворювань кісток, що співпрацює з ВООЗ, при Шеффілдському університеті, Великобританія

### ОБМЕЖЕННЯ

При оцінці не завжди враховують кількісний (дозовий) вплив деяких факторів ризику. Між тим, 2 переломи в анамнезі становлять більший ризик, ніж 1 перелом. Залежність від дози також показана при лікуванні глюкокортикоїдами (рис. 5) [131]. За наявності в анамнезі клінічних переломів хребців ризик підвищується приблизно у 2 рази, ніж при переломах іншої локалізації. У зв'язку з тим, що за допомогою алгоритму FRAX не можна змоделювати усі ситуації, ці обмеження слід урахувати при прийнятті клінічних рішень.

Ще одним обмеженням є те, що **в алгоритмі FRAX використані значення T-score для шийки стегнової кістки**. Якою мірою значення МЩКТ шийки стегнової кістки є більш або менш інформативними, ніж значення T-score інших місць при різних методах його визначення, має бути з'ясовано. На жаль, значення T-score та Z-score варіюють залежно від місць та методів їх визначення. Значення МЩКТ усієї стегнової кістки можна використовувати замість МЩКТ її шийки у жінок, але не у чоловіків. У разі, коли відомі характеристики методів обстеження (тобто коефіцієнт ризику або ВР), ймовірність можна буде визначити за допомогою таблиць, що розробляються.

### ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОПОРОЗ

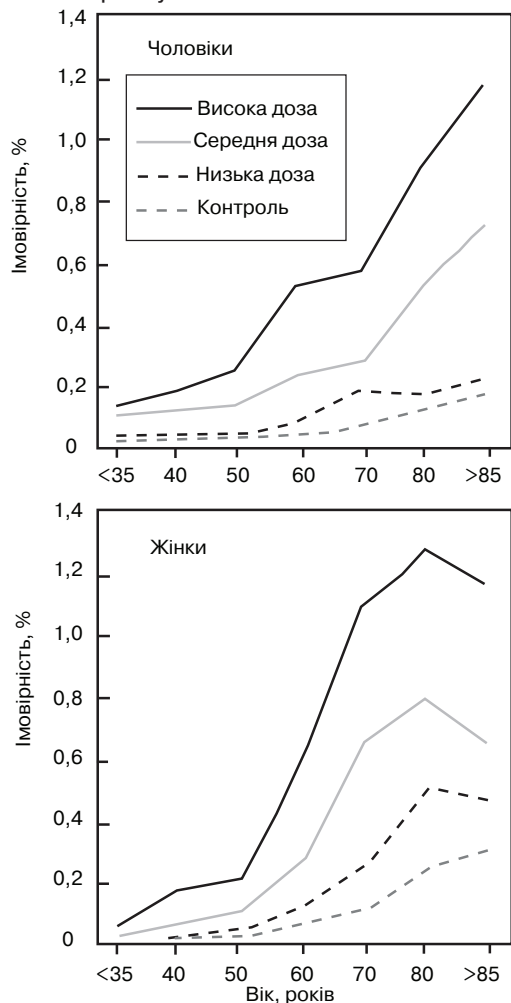
#### ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ

При діагностиці всіх хворих на остеопороз незалежно від наявності чи відсутності переломів, зумовлених втратою кісткової тканини, вико-



ристовують один підхід. Безумовно, обсяг клінічного та лабораторного обстеження залежить від тяжкості захворювання, віку пацієнта і наявності або відсутності переломів хребців. Метою збирання анамнезу, об'єктивного обстеження та лабораторних аналізів є:

- 1) виключити наявність хвороб, що нагадують остеопороз (остеомалаяція, мієломатоз);
- 2) виявити випадки остеопорозу та фактори, що призвели до нього;
- 3) оцінити ступінь тяжкості остеопорозу для визначення прогнозу, тобто ризику зумовлених ним переломів;
- 4) вибрати найбільш доцільне лікування;
- 5) визначити показники, необхідні для наступного моніторингу.



**Рис. 5.** Вплив різних доз глюкокортикоїдів на ймовірність виникнення переломів (передруковано з [131] із люб'язного дозволу видавництва «Springer Science + Business Media»)

Процедури, що виконують при діагностиці остеопорозу, наведені у табл. 16. На підставі цих обстежень має бути:

- 1) встановлено діагноз остеопорозу (наприклад DXA або рентгенографія);
- 2) виявлено причину (наприклад тестування функціонального стану щитоподібної залози для визначення гіпертиреозу, визначення вільного кортизолу у сечі для діагностики синдрому Кушинга), проведення диференційної діагностики (наприклад

електрофорез білків для визначення мієломи, рівень кальцію й активність лужної фосфатази для визначення остеомалаяції).

**Таблиця 16**

**Процедури, які рекомендуються при діагностиці остеопорозу**

Типові
Анамнез та об'єктивне обстеження
Клінічний аналіз крові, ШОЕ, кальцій, альбумін, креатинін, фосфати, лужна фосфатаза та печінкові трансамінази у сироватці крові
Латеральна рентгенографія грудного та поперекового відділів хребта
Денситометрія кісток (двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія)
Інші
Рентгенографія – визначення переломів хребців
Маркери метаболізму кістки (при можливості)

Обстеження, що звичайно проводяться у спеціалізованих центрах, включають визначення біохімічних маркерів метаболізму кістки, рівень ПТГ у сироватці крові, рівень 25-гідроксिवітаміну D, електрофорез білків сироватки крові або сечі, рівень кальцію у сечі натще або його добову екскрецію, рівень вільного кортизолу у сечі, тестування функціонального стану щитоподібної залози та біопсію клубової кістки.

У чоловіків доцільно визначити вільний тестостерон, гонадотропіни та пролактин. Оцінка базується на даних клінічного обстеження, так у хворих із явним остеопорозом одночасно виявляють легкий гіперпаратиреоз або гіпертиреоз, системний мастоцитоз, пізні прояви неповного остеогенезу або остеомалаяцію.

## ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗУ

Специфічні чинники втрати кісткової маси виявляють у чоловіків частіше, ніж у жінок. У значній кількості чоловіків із симптоматичними переломами здавлювання хребців виявляють такі причини остеопорозу, як гіпогонадізм, лікування пероральними стероїдами або алкоголізм. У контрольованих дослідженнях виявлене істотне підвищення ризику переломів хребців, що пов'язане з тютюнопалінням, вживанням алкоголю та алкоголізмом, лікуванням пероральними глюкокортикоїдами, антиконвульсантами, а також з гіпогонадізмом та іншими чинниками, що призводять до остеопорозу. Чинники ризику виникнення переломів стегнової кістки у чоловіків і жінок однакові.

Остеомалаяція та злоякісні пухлини часто викликають втрату кісткової маси та переломи. Остеомалаяція характеризується дефектом мінералізації кісткового матриксу, що найчастіше є наслідком недостатнього надходження, утворення або порушення обміну вітаміну D. Іншими причинами є порушення транспорту фосфатів або тривале застосування деяких препаратів, наприклад солей алюмінію (та інших антацидів, що зв'язують фосфор), фтору або етидронату високих дозах, а також тривале лікування антиконвульсантами. У більшості випадків остеомалаяцію діагностують на підставі даних анамнезу та патологічних значень біохімічних аналізів (низькі рівні кальцію у сироватці крові та сечі, фосфатів і вітаміну D у сироватці крові, та високі значенні активності лужної фосфатази і концентрації ПТГ). Для однозначного

го підтвердження дефекту мінералізації слід виконати трансклубову біопсію після введення тетрацикліну як мітки.

Дифузний остеопороз з/без патологічних переломів часто виявляють у хворих із множинною мієломою, стан, для якого характерні виражений біль у кістках, підвищена ШОЕ та протеїнурія Бенса — Джонса; що виявляється при дослідженні аспірату кісткового мозку, та за даними (імуно) електрофорезу білків сироватки крові та сечі. Остеопороз можуть імітувати патологічні переломи, спричинені метастазами злоякісних пухлин, які можна виявити при клінічному та рентгенівському обстеженні, при визначенні маркерів пухлин та за допомогою сцинтиграфії та інших візуалізаційних технологій. Остеопоротичні переломи хребців слід диференціювати з іншими деформаціями хребта, такими, як сколіоз, остеоартроз та хвороба Шейермана (остеохондропатія акроміону лопатки — *прим. пер.*).

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Consensus Development Conference** (1993) Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.*, 94: 646–650.
2. **Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Sembo L., Redlund-Johnell I., Dawson A. et al.** (2000) Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int.*, 11: 669–674.
3. **Johnell O., Kanis J.A.** (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.*, 17: 1726–1733.
4. **Kanis J.A., Johnell O., on behalf of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation** (2005) Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int.*, 16: 220–238.
5. **Cooper C., Atkinson E.J., Jacobsen S.J., O’Fallon W.M., Melton L.J.** (1993) A population based study of survival after osteoporotic fractures. *Am. J. Epidemiol.*, 137: 1001–1005.
6. **Kanis J.A., Oden A., Johnell O., De Laet C., Jonsson B., Oglesby A.K.** (2003) The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*, 32: 468–473.
7. **Murray C.J.L., Lopez A.D. (eds.)** (1996) The global burden of disease and injury series, vol II. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, Harvard University Press, Cambridge, MA.
8. **Blake G.M., Fogelman I.** (2007) Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J. Clin. Densitom.*, 10: 102–110.
9. **Engelke K., Gluer C.C.** (2006) Quality and performance measures in bone densitometry. I. Errors and diagnosis. *Osteoporos Int.*, 17: 1283–1292.
10. **Gluer C.C., Lu Y., Engelke K.** (2006) Quality and performance measures in bone densitometry. II. Fracture risk. *Osteoporos Int.*, 17: 1449–1458.
11. **Genant H.K., Engelke K., Fuerst T., Giber C.C., Grapp S., Harris S.T. et al.** (1996) Non invasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J. Bone Miner. Res.*, 11: 707–730.
12. **Mazess R., Collick B., Trempe J., Barden H., Hanson J.** (1998) Performance evaluation of a dual-energy X-ray bone densitometer. *Calcif. Tissue Int.*, 44: 228–232.
13. **World Health Organization** (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. WHO, Geneva.
14. **Marshall D., Johnell O., Wedel H.** (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br. Med. J.*, 312: 1254–1259.
15. **Giber C.C., for the International Quantitative Ultrasound Consensus Group** (1997) Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J. Bone Miner. Res.*, 12: 1280–1288.
16. **Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C., Browner W., Cauley J., Ensrud K. et al.** (1993) Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*, 341: 72–75.
17. **Johnell O., Kanis J.A., Oden A., Johansson H., De Laet C., Delmas P. et al.** (2005) Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 20: 1185–1194. Erratum (2007) *J. Bone Miner. Res.*, 22: 774.
18. **World Health Organization** (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva.
19. **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.
20. **Looker A.C., Orwoll E.S., Johnston C.C., Lindsay R.L., Wahner H.W., Dunn W.L. et al.** (1997) Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J. Bone Miner. Res.*, 12: 1761–1768.
21. **Looker A.C., Wahner H.W., Dunn W.L., Calvo M.S., Harris T.B., Heyse S.P.** (1998) Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int.*, 8: 468–486.
22. **Kanis J.A., Giber C.C. for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation** (2000) An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.*, 11: 192–202.
23. **Kanis J.A., Melton L.J., Christiansen C., Johnston C.C., Khaltaev N.** (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 9: 1117–1141.
24. **Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Jonsson B., De Laet C., Dawson A.** (2000) Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone*, 27: 585–590.
25. **Lewiecki E.M., Watts N.B., McClung M.R., Petak S.M., Bachrach T.K., Shepherd J.A. et al.** (2004) Official position of the International Society for Clinical Densitometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89: 3651–3655.
26. **Binkley N., Bilezikian J.P., Kendler D.L., Leib E.S., Lewiecki E.M., Petak S.M., International Society for Clinical Densitometry** (2006) *Osteoporos Int.*, Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J. Clin. Densitom.*, 9: 4–14.
27. **Blake G.M., Patel R., Knapp K.M., Fogelman I.** (2003) Does the combination of two BMD measurements improve fracture discrimination. *J. Bone Miner. Res.*, 18: 1955–1963.
28. **Kanis J.A., Seeman E., Johnell O., Rizzoli R., Delmas P.** (2005) The perspective of the International Osteoporosis Foundation on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int.*, 16: 456–459.
29. **Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johansson H., Eisman J.A., Fujiwara S. et al.** (2006) The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 17: 527–534.
30. **Kanis J.A., Delmas P., Burckhardt P., Cooper C., Torgerson D., on behalf of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease** (1997) Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 7: 390–406.
31. **Watts N.B.** (2004) Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int.*, 15: 847–854.
32. **Bonaiuto D., Shea B., Iovine R., Negrini S., Robinson V., Kemper H.C. et al.** (2002) Exercise for preventing and treating

osteoporosis in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD000333.

33. **Myers A.H., Young Y., Langlois J.A.** (1996) Prevention of falls in the elderly. *Bone*, 18: 87S–101S.

34. **Kannus P., Sievanen H., Palvanen M., Jarvinen T., Parkkari J.** (2005) Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet*, 366: 1885–1893.

35. **Oliver D., Connelly J.B., Victor C.R., Shaw F.E., Whitehead A., Gene Y. et al.** (2007) Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ*, 334: 82.

36. **Sawka A.M., Boulos P., Beattie K., Thabane L., Papaioannou A., Gafni A. et al.** (2005) Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.*, 16: 1461–1474.

37. **Parker M.J., Gillespie W.J., Gillespie L.D.** (2006) Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ*, 332: 571–574.

38. **Kiel D.P., Magaziner J., Zimmerman S., Ball L., Barton B.A., Brown K.M. et al.** (2007) Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *JAMA*, 298: 413–422.

39. **Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C., Staehelin H.B., Bazemore M.G., Zee R.Y. et al.** (1999) Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*, 28: 1999–2006.

40. **Tang B., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A.** (2007) Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in older people: a meta-analysis. *Lancet*, 370: 657–666.

41. **Rizzoli R., Bonjour J.P.** (2004) Dietary protein and bone health. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 527–531.

42. **Delmas P.D.** (2002) Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, 359: 2018–2026.

43. **Boonen S., Body J.J., Boutsen Y., Devogelaer J.P., Goemaere S., Kaufman J.M. et al.** (2005) Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.*, 16: 239–254.

44. **Delmas P.D., Bjarnason N.H., Mitlak B.H., Ravoux A.C., Shah A.S., Huster W.J. et al.** (1997) Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 337: 1641–1647.

45. **Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H., Knickerbocker R.K., Nickelsen T., Genant H.K. et al.** (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, 282: 637–645.

46. **Delmas P.D., Genant H.K., Crans G.G., Stock J.L., Wong M., Siris E. et al.** (2003) Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*, 33: 522–532.

47. **Cummings S.R., Eckert S., Krueger K.A., Grady D., Powles T.J., Cauley J.A. et al.** (1999) The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*, 281: 2189–2197.

48. **Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L., Cronin W.M., Cecchini R.S., Atkins J.N. et al.** (2006) Effects of amoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*, 295: 2727–2741.

49. **Mosca L., Barrett-Connor E., Wenger N.K., Collins P., Grady D., Kornitzer M. et al.** (2001) Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am. J. Cardiol.*, 88: 392–395.

50. **Barrett-Connor E., Mosca L., Collins P., Geiger M.J., Grady D., Kornitzer M. et al.** (2006) Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 355: 125–137.

51. **Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C. et al.** (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*, 348: 1535–1541.

52. **Stevenson M., Lloyd Jones M., De Nigris E., Brewer N., Davis S., Oakley J.** (2005) A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teri-paratide for the prevention and treatment of post-menopausal osteoporosis. *Health Technol. Assess.* 9: 1–160.

53. **Cranney A., Guyatt G., Griffith L., Wells G., Tugwell P., Rosen C. et al.** (2002) Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*, 23: 570–578.

54. **Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A. et al.** (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*, 280: 2077–2082.

55. **Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., McKeever C.D., Hangartner T., Keller M. et al.** (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*, 282: 1344–1352.

56. **Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H., Hooper M., Roux C., Brandi M.L. et al.** (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.*, 11: 83–91.

57. **McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H., Bensen W.G., Roux C. et al.** (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 344: 333–340.

58. **Chesnut I.C., Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakestad J.A., Hoiseth A. et al.** (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 1241–1249.

59. **Delmas P.D., Recker R.R., Chesnut C.H. III, Skag A., Stakestad J.A., Emkey R. et al.** (2004) Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in Osteoporos Int., vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int.*, 15: 792–798.

60. **Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P., Greenwald M., Stepan J.J., Silverman S.L. et al.** (2006) Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 654–661.

61. **Delmas P.D., Adami S., Strugala C., Stakestad J.A., Reginster J.Y., Felsenberg D. et al.** (2006) Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the Dosing Intravenous Administration Study. *Arthritis Rheum.*, 54: 1838–1846.

62. **Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P., Horowitz Z., Richardson P., Trechsel U.** (2002) Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N. Engl. J. Med.*, 346: 653–661.

63. **Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al.** (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 356: 1809–1822.

64. **Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al., the HORIZON Recurrent Fracture Trial** (2007) Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N. Engl. J. Med.*, 357: 1799–1809.

65. **Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., Gaich G.A., Reginster J.Y. et al.** (2001) Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 344: 1434–1441.
66. **Shrader S.P., Raggiucci K.R.** (2005) Parathyroid hormone (1–84) and treatment of osteoporosis. *Ann. Pharmacother.*, 39: 1511–1516.
67. **Prince R., Sipos A., Hossain A., Syversen U., Ish-Shalom S., Marciniowska E. et al.** (2005) Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J. Bone Miner. Res.*, 20: 1507–1513.
68. **Meunier P.J., Roux C., Seeman E., Ortolani S., Badurski J.E., Spector T.D. et al.** (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 350: 459–468.
69. **Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C., Adami S., Compston J., Phenekos C. et al.** (2005) Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90: 2816–2822.
70. **Rabenda V., Hanssens L., De Ceulaer F., Reginster J.Y.** (2005) Is there any interest in combining treatments in osteoporosis? *Curr Rheumatol. Rev.* 1: 49–55.
71. **Ettinger B., San Martin J., Crans G., Pavo I.** (2004) Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 745–750.
72. **Black D.M., Greenspan S.L., Ensrud K.E., Palermo L., McGowan J.A., Lang T.F. et al.** (2003) The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 249: 1207–1215.
73. **Finkelstein J.S., Hayes A., Hunzelman J.L., Wyland J.J., Lee H., Neer R.M.** (2003) The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 349: 1216–1226.
74. **Deal C., Omizo M., Schwartz E.N., Eriksen E.F., Cantor P., Wang J. et al.** (2005) Combination teriparatide and raloxifene therapy for post-menopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo controlled trial. *J. Bone Miner. Res.*, 20: 1905–1911.
75. **Black D.M., Bilezikian J.P., Ensrud K.E., Greenspan S.L., Palermo L., Hue Tet et al.** (2005) One year alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 353: 555–565.
76. **Reginster J.Y.** (1991) Effect of calcitonin on bone mass and fracture rates. *Am. J. Med.*, 91(5B): 19S–22S.
77. **Plosker G.L., McTavis D.** (1996) Intranasal salmon calcitonin: a review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging.*, 8: 378–400.
78. **Cranney A., Tugwell P., Zytrok N., Robinson V., Weaver B., Shea B. et al.** (2002) Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev.*, 23: 540–551.
79. **Chesnut C.H. III, Silverman S., Andriano K., Genant H., Giomana A., Harris S. et al.** (2000) A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fracture study. PROOF Study Group. *Am. J. Med.*, 109: 267–276.
80. **Kanis J.A., Johnell O., Gullberg B.O., Allander E., Dilsen G., Gennari C.** (1992) Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ*, 305: 1124–1128.
81. **Torgerson D.J., Bell-Syer S.E.** (2001) Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fractures: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA*, 285: 2891–2897.
82. **Cauley J.A., Robbins J., Chen Z., Cummings S.R., Jackson R.D., LaCroix A.Z. et al.** (2003) Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 290: 1729–1738.
83. **Sornay-Rendu E., Garnero P., Munoz F., Duboeuf F., Delmas P.D.** (2003) Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFELY study. *Bone*, 33: 159–166.
84. **Bagger Y.Z., Tanko L.G., Alexandersen P., Hansen H.B., Mollgaard A., Ravn P. et al.** (2004) Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone*, 34: 728–735.
85. **Roussow J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L. et al.** (2002) Risks and benefits of estrogen plus progesterin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288: 321–333.
86. **Wassertheil-Smoller S., Hendrix S.L., Limacher M., Heiss G., Kooperberg C., Baird A. et al.** (2003) Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*, 289: 2673–2684.
87. **Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D., Stefanick M.L., Gass M., Lane D. et al.** (2003) Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 289: 3243–3253.
88. **Shumaker S.A., Legault C., Rapp S.R., Thai L., Wallace R.B., Ockene J.K. et al.** (2003) Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289: 2651–2662.
89. **Hays J., Ockene J.K., Brunner R.L., Kotchen J.M., Manson J.E., Patterson R.E. et al.** (2003) Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N. Engl. J. Med.*, 348: 1839–1854.
90. **Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R., Bassford T., Beresford S.A., Black H. et al.** (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291: 1701–1712.
91. **McCloskey E., Selby P., Davies M., Robinson J., Francis R.M., Adams J. et al.** (2004) Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 728–736.
92. **Richy F., Ethgen O., Bruyere O., Reginster J.Y.** (2004) Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.*, 15: 301–310.
93. **Richy F., Schacht E., Bruyere O., Ethgen O., Gourlay M., Reginster J.Y.** (2005) Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif. Tissue Int.*, 76: 176–186.
94. **Tilyard M.W., Spears G.F., Thomson J., Dovey S.** (1992) Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N. Engl. J. Med.*, 326: 357–362.
95. **Gallagher J.C., Rapuri P.B., Smith L.M.** (2007) Age related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92: 51–58.
96. **McCloskey E.V., Beneton M., Charlesworth D., Kayan K., deTakats D., Dey A. et al.** (2007) Clodronate reduces the incidence of fractures in community dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J. Bone Miner. Res.*, 22: 135–141.
97. **Lekkerkerker F., Kanis J.A., Alsayed N., Bouvenot G., Burlet N., Cahall D. et al.** (2007) Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int.*, 18: 1311–1317.
98. **Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N., Finkelstein J.S., Arnold M., Polinski J.M. et al.** (2006) Compliance with osteoporosis medications. *Arch. Intern. Med.*, 165: 2414–2419.
99. **Reginster J.Y., Rabenda V.** (2006) Adherence to anti-osteoporotic treatment: does it really matter? *Future Rheumatol.*, 1: 37–40.

100. **Caro J.J., Ishak K.J., Huybrechts K.F., Raggio G., Naujoks C.** (2004) The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int.*, 15: 1003–1008.
101. **Carr A.J., Thompson P.W., Cooper C.** (2006) Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int.*, 17: 1638–1644.
102. **Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D.** (2002) Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87: 1586–1592.
103. **Delmas P.D., Li Z., Cooper C.** (2004) Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 330–337.
104. **Cummings S.R., Karpf D.B., Harris F., Genant H.K., Ensrud K., LaCroix A.Z. et al.** (2006) Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am. J. Med.*, 112: 281–289.
105. **Watts N.B., Geusens P., Barton I.P., Felsenberg D.** (2005) Relationship between changes in BMD and non-vertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J. Bone Miner. Res.*, 20: 2097–2104.
106. **Sarkar S., Mitlak B.H., Wong M., Stock J.L., Black D.M., Harper K.D.** (2002) Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J. Bone Miner. Res.*, 17: 1–10.
107. **Chen P., Miller P.D., Delmas P.D., Misurski D.A., Krege J.H.** (2006) Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide treated postmenopausal women with osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 21: 1785–1790.
108. **Brayère O., Roux C., Detilleux J., Slosman D.O., Spector T.D. et al.** (2007) Relation between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92: 3076–3081.
109. **Garnero P., Delmas P.D.** (2001) Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus M, Feldman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*, vol 2. Academic, New York, p. 459–477.
110. **Delmas P.D., Eastell R., Garnero P., Seibel M.J., Stepan J.** (2000) The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.*, 11(6): S1–S76.
111. **Ravn P., Hosking D., Thompson D., Cizza G., Wasnich R.D., McClung M. et al.** (1999) Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 2363–2368.
112. **Bjarnason N.H., Sarkar S., Duong T., Mitlak B., Delmas P.D., Christiansen C.** (2001) Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 12: 922–930.
113. **Eastell R., Barton I., Hannon R.A., Chines A., Garnero P., Delmas P.D.** (2003) Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J. Bone Miner. Res.*, 18: 1051–1056.
114. **Bauer D.C., Black D.M., Garnero P., Hochberg M., Ott S., Orloff J. et al.** (2004) Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the Fracture Intervention Trial. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 1250–1258.
115. **Delmas P.D., Vrijens B., Eastell R., Roux C., Pols H., Ringe J. et al.** (2007) Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis: the IMPACT study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92: 1296–1304.
116. **Bauer D.C., Garnero P., Bilezikian J.P., Greenspan S.L., Ensrud K.E., Rosen C.J. et al.** (2006) Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91: 1370–1375.
117. **Chen P., Satterwhite J.H., Licata A.A., Lewiecki E.M., Sijos A.A., Misurski D.M. et al.** (2005) Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 20: 962–970.
118. **Kanis J.A., Black D., Cooper C., Dargent P., Dawson-Hughes B., De Laet C.** (2002) A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 13: 527–536.
119. **Kanis J.A., Johnell O., Oden A., De Laet C., Jonsson B., Dawson A.** (2001) Ten year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone*, 30: 251–258.
120. **Hui S.L., Siemenda C.W., Johnston C.C.** (1988) Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J. Clin. Invest.*, 81: 1804–1809.
121. **Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Dawson A., De Laet C., Jonsson B.** (2001) Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.*, 12: 989–995.
122. **Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S., Stone K., Fox K.M., Ensrud K.E. et al.** (1995) Risk factors for hip fracture in white women. *N. Engl. J. Med.*, 332: 767–773.
123. **Ribot C., Pouilles J.M., Bonneau M., Tremolieres F.** (1992) Assessment of the risk of post-menopausal osteoporosis using clinical risk factors. *Clin. Endocrinol.*, 36: 225–228.
124. **Poor G., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Melton L.J. III** (1995) Predictors of hip fractures in elderly men. *J. Bone Miner. Res.*, 10: 1900–1907.
125. **Kanis J.A.** (2002) Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 359: 1929–1936.
126. **Kanis J.A., Borgstrom F., De Laet C., Johansson H., Johnell O., Jonsson B. et al.** (2005) Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.*, 16: 581–589.
127. **De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johansson H., Johnell O., Delmas P. et al.** (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.*, 16: 1330–1338.
128. **Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B., Abbot T.A., Berger M.** (2000) Patients with prior fractures have increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J. Bone Miner. Res.*, 15: 721–727.
129. **Kanis J.A., Johansson H., Oden A., Johnell O., De Laet C., Eisman J.A. et al.** (2004) A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*, 35: 1029–1037.
130. **Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johansson H., De Laet C., Eisman J.A. et al.** (2006) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.*, 16: 155–162.
131. **Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C.** (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.*, 13: 777–787.
132. **Kanis J.A., Johansson H., Oden A., Johnell O., De Laet C., Melton III L.J. et al.** (2000) A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 893–899.
133. **Kanis J.A., Johansson H., Johnell O., Oden A., De Laet C., Eisman J.A. et al.** (2005) Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.*, 16: 737–742.
134. **Johnell O., Oden A., De Laet C., Garnero P., Delmas P.D., Kanis J.A.** (2002) Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int.*, 13: 523–526.
135. **Royal College of Physicians** (2002) Glucocorticoid-induced osteoporosis. Guidelines on prevention and treatment. Bone and Tooth Society of Great Britain, National Osteoporosis Society and Royal College of Physicians. Royal College of Physicians, London.
136. **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)** (2006) Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. CHMP, London.

137. **Kanis J.A., Adams J., Borgstnim F., Cooper C., Junsson B., Preedy D. et al.** (2008) The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone*, 42(1): 4–15.
138. **McCloskey E., Johansson H., Oden A., Kanis J.A.** (2007) Comparison of European and WHO strategies for the identification of women at risk of hip fracture. *Osteoporos Int.*, 18(1): S23.
139. **Dyslipidaemia Advisory Group on behalf of the Scientific Committee of the National Heart Foundation of New Zealand** (1996) National Heart Foundation Clinical Guidelines for the assessment and management of dyslipidaemia. *NZ Med. J.*, 109: 224–232.
140. **Kanis J.A., Johnell O., De Laet C., Jonsson B., Oden A., Ogelsby A.K.** (2002) International variations in hip fracture probability: implications for risk assessment. *J. Bone Miner. Res.*, 17: 1237–1244.
141. **Murray C.J.L., Lopez A.P.** (1996) Global and regional descriptive epidemiology of disability. Incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. In: Murray CJL, Lopez AD (eds) *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge University Press, Cambridge, p. 201–246.
142. **Persson U., Hjelmgren J.** (2003) Health services need knowledge of how the public values health. *Lakartidningen* 100: 3436–3437.
143. **Eichler H.G., Kong S.X., Gerth W.C. et al.** (2004) Use of costeffectiveness analysis in health-care resource allocation decisionmaking: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health*, 7: 518–528.
144. **Kanis J.A., Jonsson B.** (2002) Economic evaluation of interventions for osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 13: 765–767.
145. **World Health Organization** (2001) *Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the Commission on Macroeconomics and Health*. World Health Organization, Geneva.
146. **Fleurance R.L., Iglesias C.P., Torgerson D.J.** (2006) Economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. *Osteoporos Int.*, 17: 29–40.
147. **Zethraeus N., Ben Sedrine W., Caulin F., Corcaud S., Gathon H.J., Haim M.** (2002) Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 13: 841–857.
148. **Kanis J.A., Borgstrom F., Zethraeus N., Johnell O., Oden A., Jonsson B.** (2005) Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone*, 36: 22–32.
149. **Zethraeus N., Borgstnim F., Strum O., Kanis J.A., Junsson B. on behalf of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation** (2007) Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis – a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int.*, 18: 9–23.
150. **Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Borgstrom F., Johansson H., De Laet C. et al.** (2005) Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int.*, 16: 6–14.
151. **Kanis J.A., Johnell O., Oden A., De Laet C., Ogelsby A., Jonsson B.** (2002) Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone*, 31: 26–31.
152. **Johannesson M., Jonsson B.** (1993) Economic evaluation of osteoporosis prevention. *Health Policy*, 24: 103–124.
153. **Borgstrom F., Johnell O., Kanis J.A., Jonsson B., Rehnberg C.** (2006) At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 17: 1459–1471.
154. **Van Staa T.P., Geusens P., Zhang B., Leufkens H.G., Boonen A., Cooper C.** (2007) Individual fracture risk and the cost-effectiveness of bisphosphonates in patients using oral glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)*, 46: 460–466.
155. **Cauley J.A., Norton L., Lippman M.E., Eckert S., Krueger K.A., Purdie D.W. et al.** (2001) Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res. Treat.*, 65: 125–134. Erratum in: *Breast Cancer Res. Treat.*, 2001, 67: 191.
156. **Royal College of Physicians** (1999) *Osteoporosis: clinical guidelines for the prevention and treatment*. Royal College of Physicians, London.
157. **Royal College of Physicians and Bone and Tooth Society of Great Britain** (2000) *Update on pharmacological interventions and an algorithm for management*. Royal College of Physicians, London.
158. **Kanis J.A., Borgstrom F., Johnell O., Jonsson B.** (2004) Costeffectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int.*, 15: 862–871.
159. **Kanis J.A., Borgstrom F., Johnell O., Oden A., Sykes D., Jonsson B.** (2005) Cost-effectiveness of raloxifene in the UK. An economic evaluation based on the MORE study. *Osteoporos Int.*, 16: 15–25.
160. **Strom O., Borgstrom F., Sen S.S., Boonen S., Haentjens P., Johnell O. et al.** (2007) Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries – an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int.*, 18: 1047–1061.
161. **National Institute for Health and Clinical Excellence** (2007) *Final appraisal determination. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women*. NICE, London.
162. **National Institute for Health and Clinical Excellence** (2007) *Final appraisal determination. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women*. NICE, London.
163. **Delmas P.D., Siris E.** (2008) NICE recommendations for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Bone*, 42(1): 16–18.
164. **National Institute for Clinical Excellence** (2004) *Guide to the methods of technology appraisal*. Abbo Litho Sales, London.
165. **Kanis J.A., Stevenson M., McCloskey E.V., Davis S., Lloyd-Jones M.** (2007) *Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis*. *Health Technol. Assess.*, 11: 1–256.
166. **Zethraeus N., Strum O., Borgstnim F., Kanis J.A., Junsson B.** (2007) The cost-effectiveness of the treatment of osteoporosis, hypertension and hyperlipidaemia in Sweden. *Osteoporos Int.*, 18: 9–23.

## ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

**J.A. Kanis, N. Burllet, C. Cooper,  
P.D. Delmas, J.-Y. Reginster, F. Borgstrom,  
R. Rizzoli от имени Европейского общества  
по клиническим и экономическим  
аспектам остеопороза и остеоартрита  
(ESCEO)**

**Резюме.** Эти рекомендации внедрены в медицинские учреждения Европы с целью диагностики и лечения женщин в постменопаузальном периоде, у которых присутствует риск развития остеопороза.

**Вступление.** Европейским фондом остеопороза и заболеваний костной ткани (в дальнейшем Международный фонд остеопороза) в 1997 г. опубликованные методические рекомендации

по диагностике и ведению остеопороза. В этой статье представлена их обновленная редакция для европейских медицинских учреждений.

**Методы.** Рассмотрено такие разделы: роль определения минеральной плотности костной ткани для диагностики остеопороза и оценки риска переломов; общее и фармакологическое ведение остеопороза; мониторинг процесса лечения; оценка риска переломов; стратегия лечения различных случаев; обследование больных; экономика лечения.

**Результаты и выводы.** Приведенные данные могут стать основой для разработки соответствующих рекомендаций для национального применения.

**Ключевые слова:** минеральная плотность костной ткани, диагностика остеопороза, оценка риска переломов, экономика лечения, лечение остеопороза.

### EUROPEAN GUIDANCE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

**J.A. Kanis, N. Burlet, C. Cooper, P.D. Delmas, J.-Y. Reginster, F. Borgstrom, R. Rizzoli and on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)**

**Summary.** Guidance is provided in a European setting on the assessment and treatment of postmenopausal women with or at risk from osteoporosis.

**Introduction.** The European Foundation for Osteoporosis and Bone disease (subsequently the International Osteoporosis Foundation) published guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in 1997. This manuscript updates these in a European setting.

**Methods.** The following areas are reviewed: the role of bone mineral density measurement for the diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk; general and pharmacological management of osteoporosis; monitoring of treatment; assessment of fracture risk; case finding strategies; investigation of patients; health economics of treatment.

**Results and conclusions.** A platform is provided on which specific guidelines can be developed for national use.

**Key words:** bone mineral density, diagnosis of osteoporosis, fracture risk assessment, health economics, treatment of osteoporosis. ☒

### РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

#### Синтез и выделение протеогликанов матрикса хряща человека регулируется различным образом оксидом азота и простагландином E<sub>2</sub>

Mastbergen S.C., Bijlsma J.W.J., Lamber F.P.J.G. (2007) Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycans are differentially regulated by nitric oxide and prostaglandin E<sub>2</sub>. *Ann. Rheum. Dis.* 67: 52–58.

Недавние исследования выявили влияние угнетения циклооксигеназы (ЦОГ)-2 на превращение протеогликанов как под влиянием интерлейкинов (ИЛ)-1β/фактора некроза опухолей (ФНО)-α поврежденного хряща и хряща при остеоартрозе. При этом выделение и содержание протеогликанов были нормализованы, поскольку на синтез протеогликанов оказывалось только частичное влияние. Простагландин E<sub>2</sub> является основным продуктом, образующимся под влиянием ЦОГ-2. Именно поэтому цель исследования — оценить роль простагландина E<sub>2</sub> в отношении к оксиду азота в нарушении преобразования протеогликанов хряща.

На протяжении 7 дней проводили культивирование клеток человеческого хряща отдельно и в присутствии ИЛ-1 + ФНО-α с наличием или отсутствием простагландина E<sub>2</sub> или селективного ингибитора ЦОГ-2 (целекоксиб 10 μM). Изменяли изменения преобразования протеоглика-

нов матрикса хряща, уровни простагландина E<sub>2</sub>, а также оксида азота.

В результате установлено, что синтез протеогликанов и его выделение не страдает при культивировании только с наличием простагландина E<sub>2</sub>. Добавление ИЛ-1 + ФНО-α к культуре здорового хряща приводит к угнетению синтеза протеогликанов и повышению выделения протеогликанов. При добавлении простагландина E<sub>2</sub> в дополнение к ИЛ-1 + ФНО-α уровень выделения протеогликанов повышается, а вот на синтез протеогликанов влияние приостанавливается. Добавление селективного ингибитора ЦОГ-2 к ИЛ-1 + ФНО-α улучшает состояние хряща путем ингибирования, усиленного простагландином E<sub>2</sub> продуцирования, и практически полностью нормализует уровень выделения протеогликана, тогда как синтез остается прежним. Также повышенными остаются и уровень NO. Уровень простагландина E<sub>2</sub> достоверно коррелирует с выделением протеогликана, тогда как уровень NO достоверно коррелирует с синтезом протеогликана.

Результаты данного исследования предполагают вовлечение простагландина E<sub>2</sub> в повышение выделения протеогликана хрящевой ткани и отсутствие его влияния на синтез протеогликана. ИЛ-1 + ФНО-α индукция NO вовлечена в угнетение синтеза протеогликанов, независимо от простагландина E<sub>2</sub> и поэтому нечувствительна к регуляции (селективными) ингибиторами ЦОГ-2.