

# Проблемы профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза

И.А. Баранова

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

*Остеопороз (ОП) является серьезной проблемой для больных, длительно принимающих глюкокортикоиды. За последние 20 лет накоплено большое количество знаний об эпидемиологии заболевания, появились препараты с доказанной эффективностью для его профилактики и лечения. Однако большое количество исследований свидетельствует о серьезных недостатках в помощи больным глюкокортикоидным ОП, что требует действенных мер для приведения реального уровня его профилактики и лечения в соответствие требованиям современных клинических рекомендаций.*

**Ключевые слова:** глюкокортикоидный остеопороз, профилактика, лечение.

**Контакты:** Ирина Александровна Баранова [iribaranova@yandex.ru](mailto:iribaranova@yandex.ru)

## GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS: PATHOGENESIS, PREVENTION, TREATMENT

I.A. Baranova

Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care, Moscow

*Osteoporosis (OP) is a serious problem to patients who have long taken glucocorticoids. In the past two decade, much knowledge has been accumulated about the epidemiology of the disease and drugs with proven efficacy for its prevention and treatment have emerged. However, a large number of studies suggest that there is a serious shortage in care to patients with glucocorticoid-induced OP, which calls for effective measures to bring the real level of its prevention and treatment in compliance with the current clinical guidelines.*

**Key words:** glucocorticoid-induced osteoporosis, prevention, treatment.

**Contact:** Irina Aleksandrovna Baranova [iribaranova@yandex.ru](mailto:iribaranova@yandex.ru)

Глюкокортикоиды (ГК) применяются в клинической практике более 70 лет. Благодаря выраженному противовоспалительному и иммуносупрессивному эффекту они широко используются в различных областях медицины (ревматологии, гематологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, дерматологии, трансплантологии). Несмотря на появление лекарственных форм для местного применения, системная терапия ГК не теряет значения. Большинство больных получают системное лечение ГК короткими курсами. Однако у 22% пациентов терапия продолжается более 6 мес, а у 4% – свыше 5 лет [1].

Побочные эффекты ГК разнообразны, но наиболее частым и тяжелым является глюкокортикоидный остеопороз (ОП), который развивается у лиц любого пола и возраста, в том числе и у детей. Быстрая потеря костной массы и переломы наблюдаются уже в первые 3–6 мес системного лечения ГК. В первые 6–12 мес такой терапии снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) составляет от 3 до 27%, в последующие годы – приблизительно 3% ежегодно [2–4]. Остеопоротические переломы имеют различную локализацию (позвонки, проксимальный отдел бедра, кости таза, предплечья, ребра, трубчатые кости) и регистрируются у 30–50% больных, длительно получающих системную терапию ГК. Переломы позвонков, как правило, протекают бессимптомно, что, вероятно, связано с обезболивающим эффектом ГК. Для мужчин и женщин, получающих это лечение, относительный риск переломов выше, чем в популяции. По данным метаанализа 23 рандомизированных клинических исследований (РКИ), длительная системная терапия ГК в суточной дозе 5 мг и более (в пересчете на преднизолон) приво-

дит к увеличению относительного риска переломов любой локализации по сравнению с общей популяцией в 1,91 раза (95% ДИ 1,68; 2,15), переломов бедра – в 2,01 (95% ДИ 1,74; 2,29), позвонков – в 2,86 (95% ДИ 2,56; 3,16) [5]. Риск переломов резко возрастает сразу после начала системной терапии ГК и так же резко снижается после ее прекращения [5, 6], оставаясь, тем не менее, выше популяционного [7].

Частота переломов зависит как от суточной дозы, так и от длительности приема ГК. По сравнению с лицами, не принимающими ГК, относительный риск переломов бедра у получающих такую терапию увеличивается в 1,7 раза при суточной дозе ГК <10 мг и в 2 раза при дозе >10 мг, а переломов позвонков – в 2,7 и 3,2 раза соответственно. Сочетание длительного приема, высоких доз и постоянного режима введения ГК приводит к драматическому увеличению риска переломов. Так, у пациентов, постоянно принимающих ГК в дозе >10 мг/сут более 90 дней, риск переломов бедра возрастает в 7, а переломов позвонков – в 17 раз [8]. Исследования показали, что относительный риск переломов увеличивается линейно при дозе <20 мг/сут, но экспоненциально – при дозе >20 мг/сут [9].

Риск переломов на фоне системной терапии ГК значительно выше, чем ожидаемый от изменений МПК. В нескольких сравнительных исследованиях установлено, что ГК-индуцированные переломы возникают при более высоких значениях МПК, чем переломы у пациентов с постменопаузальным или сенильным ОП [10].

Результаты проведенных исследований за сравнительно короткое время обусловили значительные изменения крите-

риев, определяющих направление больных на обследование и необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий. Минимальная длительность приема ГК сократилась с 6 до 3 мес. Изменились представления о пороговой суточной дозе этих препаратов. Тем не менее спорным остается вопрос о пороговом значении МПК, требующем проведения лечения.

#### **Эволюция представлений о профилактике и лечении глюкокортикоидного ОП в клинических рекомендациях**

Долгое время неизменным подходом к профилактике глюкокортикоидного ОП являются использование минимальных эффективных терапевтических доз ГК, по возможности снижение их дозы на фоне использования препаратов для местного применения, сбалансированная диета с достаточным потреблением кальция, адекватная физическая нагрузка, исключение курения и алкоголя. Комбинация кальция и витамина D должна назначаться всем больным, начавшим прием ГК. Доза витамина D для взрослых составляет 800 МЕ/сут, а элементарного кальция – 1000–1500 мг/сут, включая питание.

Изменение стратегии и тактики ведения больных глюкокортикоидным ОП продемонстрировано в основных клинических рекомендациях.

Рекомендации Американской коллегии ревматологов (1996) [11] предназначены для лечения пациентов, начавших длительный прием или уже получающих терапию ГК. Суточная доза ГК, требующая внимания врача, составляла >7,5 мг, длительность приема >6 мес. Основной акцент был сделан на использовании заместительной гормональной терапии (ЗГТ), которая могла быть назначена сразу или после измерения МПК. Пороговое значение МПК, требующее проведения лечебных мероприятий, составило больше чем -1 стандартное отклонение (СО) по Т-критерию. При противопоказаниях к назначению ЗГТ женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет назначали кальцитонин лосося или бисфосфонаты. Женщинам в пременопаузе и мужчинам моложе 50 лет бисфосфонаты не рекомендованы. У пациентов с остеопоротическими переломами рассматривалась возможность комбинации антирезорбтивных препаратов или использования анаболических средств (например, анаболические стероиды или фториды).

Результаты исследования Women's Health Initiative показали, что использование эстроген-заместительной терапии значительно снизилось после публикации данных о том, что риск нежелательных явлений (ИБС, инсульт, рак молочной железы и другие злокачественные новообразования) значительно превышает пользу лечения [12, 13].

В 1998–2002 гг. опубликованы первые результаты эффективности алендроната и ризедроната для профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП [14, 15]. Получены данные о снижении риска переломов позвонков у женщин в постменопаузе на фоне терапии алендронатом [16]. Эти и последующие исследования, а также метаанализы данных РКИ позволили отнести бисфосфонаты к препаратам первой линии для лечения глюкокортикоидного ОП [17].

В 2000 г. появились данные широкомасштабного ретроспективного когортного исследования, продемонстрировавшие увеличение риска переломов при приеме суточных доз ГК <5 мг [18]. Полученные результаты указывали на отсутствие «безопасных» доз ГК и необходимость проведения диагностических и профилактических мероприятий у всех больных, получающих такую терапию.

2001 г. – новая редакция рекомендаций Американской коллегии ревматологов [19]. Снизились пороговая суточная

доза и длительность приема ГК (>5 мг/сут, >3 мес). Бисфосфонаты (алендронат и ризедронат) рекомендованы для профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП у всех женщин в постменопаузе и у мужчин, которым начата длительная терапия ГК в дозе >5 мг/сут или имеющим низкие показатели МПК (по Т-критерию менее чем -1 СО). Женщинам детородного возраста с низкой МПК бисфосфонаты могут быть назначены при обязательном применении контрацептивов. В качестве препарата второй линии (при противопоказаниях или толерантности к проводимой терапии бисфосфонатами) рассматривается кальцитонин. Фториды не рекомендованы, поскольку они не предотвращают развитие переломов. При гипогонадизме показана ЗГТ.

С 2002 г. по настоящее время клинические рекомендации, разработанные в разных странах, указывают на необходимость при решении вопроса о ведении больного учитывать факторы риска ОП и переломов.

В канадских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ОП (2002) [20] длительный (>3 мес) прием ГК отнесен к основным факторам риска развития ОП и переломов и указано на необходимость проведения денситометрии у таких пациентов. Выделены 2 группы высокого риска: 1) пациенты, начавшие или длительно получающие терапию ГК в дозе >7,5 мг/сут >3 мес, – им необходимо лечение; 2) пациенты, получающие ГК >3 мес в дозе <7,5 мг/сут, – у них обязательно измерение МПК. Обращается внимание, что прием доз >2,5 мг/сут ассоциирован с увеличением риска переломов.

В клинических рекомендациях по профилактике и лечению глюкокортикоидного ОП, разработанных в Великобритании (2002) [21], а также Российской ассоциацией по остеопорозу (2005, 2009) [22, 23], больным 65 лет и старше, а также пациентам, имеющим переломы в анамнезе, лечение ОП должно быть назначено одновременно с назначением системной терапии ГК на длительный срок. Таким пациентам не требуется проведение денситометрии при решении вопроса о назначении лечения. У остальных пациентов решение о назначении лечения принимается на основании данных денситометрии. Она обязательно проводится при лечении ГК >3 мес. При снижении МПК на 1,5 СО и более по Т-критерию показано назначение антиостеопоротических препаратов. В клинических рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу алендронат – препарат первой линии для профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП.

В клинических рекомендациях, принятых в Дании (2005) [24], помимо возраста, пола, показателей МПК, наличия предшествующих переломов, учитывается доза ГК. Независимо от показателей МПК в терапии бисфосфонатами нуждаются пациенты, принимающие ГК в дозе >15 мг/сут.

С 2005 г. публикуются данные фармакоэкономических исследований об эффективности затрат на лечение глюкокортикоидного ОП. Доказана эффективность затрат на обследование и лечение алендронатом у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом (РА) и МПК по Т-критерию меньше чем -2,5 СО [25]. Анализ, основанный на систематическом обзоре, показал эффективность затрат на лечение всех больных, имеющих переломы в анамнезе, или пациентов старше 75 лет, или с МПК менее -2 СО по Т-критерию шейки бедра [26]. В другом исследовании [27] доказана экономическая выгода применения бисфосфонатов у пациентов с высоким риском переломов: у пожилых людей (старше 60 лет с ожидаемой продолжительностью жизни бо-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 1. Сравнительные данные о профилактике глюкокортикоидного ОП до 2001 г. (цит. по [29])

| Авторы                      | Группы обследованных    | Годы      | Число пациентов, % |  | направленные на денситометрию |
|-----------------------------|-------------------------|-----------|--------------------|--|-------------------------------|
|                             |                         |           | получавшие ЗГТ     | получавшие другие препараты для лечения ОП |                               |
| K.G. Saag и соавт. [29]     | Женщины 50 лет и старше | 1996–2001 | 39                 | 15   | 15                            |
|                             | Женщины,                |           | 21                 | 3  | 5                             |
|                             | мужчины моложе 50 лет   |           | 4                  | 4  | 3                             |
| I.W. Chantler и соавт. [30] | Женщины 50 лет и старше | 1997      |                    | 17   | 20                            |
| R.A. Yood и соавт. [31]     | Женщины,                | 1997–1998 | 35                 |  | 43                            |
|                             | мужчины                 |           | 10                 |  | 15                            |
| B. Ettinger и соавт. [32]   | Женщины,                | 1998–1999 |                    | 11   | 12                            |
|                             | мужчины                 |           |                    | 5  | 1                             |
| A. Mudano и соавт. [33]     | Женщины 50 лет и старше | 1995–1997 | 41                 |  | 16                            |
|                             | Женщины,                |           | 14                 |  | 7                             |
|                             | мужчины моложе 50 лет   |           | 9                  |  | 5                             |

лее 5 лет) и более молодых, но с такими факторами риска, как переломы в анамнезе, низкий индекс массы тела (<20 кг/м<sup>2</sup>), РА или использование высоких (15 мг/сут) доз ГК. Еще в одном анализе [28] показано, что затраты могут быть значительно снижены при увеличении использования менее дорогих дженерических бисфосфонатов. На сегодняшний день в России доступны несколько препаратов аллендроновой кислоты, среди которых новый препарат – Фороза.

Его особенностью является наличие экономичной упаковки, рассчитанной на 2-месячный курс терапии.

**Результаты ретроспективных исследований, посвященных оценке уровня диагностики и лечения пациентов с глюкокортикоидным ОП**

Несмотря на четкость формулировок клинических рекомендаций, результаты исследований, проведенных в разных странах, демонстрируют низкий уровень помощи

Таблица 2. Сравнительные данные о профилактике глюкокортикоидного ОП после 2001 г. (результаты представлены в %)

| Авторы                          | Группа обследованных                      | Всего | Число пациентов                         |                             | направленные на денситометрию                                   |                     |
|---------------------------------|---|-------|---|-----------------------------|---|---------------------|
|                                 |   |       | получавшие препараты кальция/витамина D | получавшие ЗГТ              |   |                     |
| S.J. Blalock и соавт. [34]      | РА 91,2<br>ГК >5 мг/сут у 69,6%           | 227   | 73,2/35,2                               | Не оценено                  | Не оценено  | 33,5                |
| K. Walker-Bone и соавт. [35]    | РН  | 189   | 63/46                                   | 61 из группы высокого риска |   |                     |
| M. Sadat-Ali и соавт. [36]      | РН, ГК >7,5 мг/сут,<br>>6 мес             | 165   | 60–80                                   | 0                           | 0   | Ж. – 12,7<br>М. – 3 |
| J.R. Curtis и соавт. [37]       | РН  | 6281  | 51                                      | 22                          | 22 – бисфосфонаты,<br>3 – кальцитонин лосося,<br>3 – ралоксифер | 33                  |
| D.H. Solomon и соавт. [38]      | РА, ГК >5 мг/сут,<br>>3 мес               | 45    |   |                             | 40  | 51                  |
| R.H. Liu и соавт. [39]          | Д, ГК >10 мг/сут,<br>>1 мес               | 35    |   |                             | 20 – бисфосфонаты   | 51                  |
| E. Wall и K. Walker-Bone [40]   | РЗ, ГК >3 мес                             | 100   | 54/54                                   | 6                           | 87,9  | 48                  |
| M.M. Chitre и W. Hayes [41]     | РН, ГК >5 мг/сут,<br>>3 мес               | 5140  |   |                             | 47,5  |                     |
| L.J. Ledwich и K. Clarke [42]   | РН, ГК >5 мг/сут,<br>>6 мес               | 81    |   | 38,9 – бисфосфонаты или ЗГТ |   | 37                  |
| J.R. Guzman-Clark и соавт. [43] | РН, средняя доза<br>ГК 7,5 мг/сут, >3 мес | 100   | 32/12                                   |                             | 6 – бисфосфонаты профилактика, 18 – лечение                     | 32                  |

*Примечание.* РЗ – ревматические заболевания, Д – дерматологические заболевания, РН – различные нозологии.

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 3. Возможные причины неудач диагностики и лечения глюкокортикоидного ОП

| Среди пациентов   | Среди врачей   | Общие для здравоохранения   |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Непонимание опасности болезни, которая до развития переломов не дает клинических проявлений</li> <li>Непонимание преимуществ терапии</li> <li>Пожилой возраст</li> <li>Сопутствующие заболевания</li> <li>Большой объем терапии</li> <li>Стоимость препаратов</li> <li>Неудобство и сложность приема лекарств</li> <li>Боязнь побочных эффектов</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Низкий уровень знания проблемы</li> <li>Клиническая инерция</li> <li>Другие приоритеты</li> <li>Ограниченное время для приема больных</li> <li>Различное мнение о том, кто должен заниматься скринингом пациентов (врач общей практики или специалист)</li> <li>Трудности в интерпретации денситометрии</li> <li>Вера в безопасность низких доз ГК</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Невозможность проведения денситометрии или дороговизна исследования</li> <li>Ограничения при выписывании лекарственных препаратов</li> </ul> |

больным с глюкокортикоидным ОП. В табл. 1, 2 приведены данные исследований до и после 2001 г. (после признания бисфосфонатов препаратами первой линии лечения глюкокортикоидного ОП).

Хотя за последние 10 лет обследование и лечение больных глюкокортикоидным ОП улучшилось, в среднем менее 60% больных принимают кальций и витамин D, рекомендованные всем пациентам, начавшим или продолжающим длительную терапию ГК, не более 25% получают терапию бисфосфонатами, чуть более половины пациентов направляют на денситометрию. Исключением является исследование [40], в котором продемонстрирован высокий уровень соблюдения клинических рекомендаций, однако данные получены среди ревматологов – специалистов, хорошо знакомых с проблемой глюкокортикоидного ОП. Анализ опубликованных исследований показал, что наибольший объем помощи получают женщины в постменопаузе, но достаточно низок уровень помощи у женщин в пременопаузе и мужчин. Конечно, недостатки интерпретации данных этих исследований связаны с недоучетом роли пациентов, которые могут прекратить начатую терапию по многим причинам, в том числе и из-за недоверия к лечению, неудовлетворенности общением с врачом, боязни побочных эффектов, сложности режима приема и высокой стоимости терапии.

В табл. 3 представлены возможные причины низкого уровня профилактики, диагностики и лечения глюкокортикоидного ОП. Определенным препятствием для улучшения оказания помощи таким пациентам является незнание частоты развития индуцированных ГК переломов или недостаточная уверенность в существовании эффективной профилактической терапии. Некоторые врачи верят в безопасность низких доз ГК и потому не придерживаются консенсуса о том, что пациенты, получающие ГК в дозе <7,5 мг/сут, также относятся к группе риска развития глюкокортикоидного ОП. Пациенты, принимающие ГК, могут находиться под наблюдением нескольких специалистов, и такое «разделение» может привести к снижению ответственности врача за больного [44].

Большинство врачей жалуются на то, что у них слишком мало времени для объяснения пациенту сути заболевания, риска возникновения переломов, необходимости изменения образа жизни, особенно питания и упражнений. Большая часть времени на приеме отводится диагностике и лечению основного заболевания, по поводу которого назначены ГК. В этом плане существенную помощь оказывают школы для пациентов и специальные печатные или аудио-, видеоматериалы для больных ОП (особенно если они доступны пациентам травматологических пунктов или отделений).

Еще один недостаток состоит в том, что клинические рекомендации или статьи об ОП обычно публикуются в узкоспециализированных журналах. А ведь клинические рекомендации предназначены не только для специалистов, но и для врачей-терапевтов, в том числе и первичного звена. Одно из решений этой проблемы – издание материалов, ориентированных на эту группу врачей, и увеличение доступа к ним через интернет. Опрос врачей показывает также различие во мнениях, кто должен заниматься скринингом и наблюдением за пациентами с глюкокортикоидным ОП.

Проблема возникает у больных, которые имеют несколько хронических заболеваний и вынуждены принимать большое количество препаратов. Соблюдение клинических рекомендаций для каждого хронического заболевания может привести к полипрагмазии, неудачному взаимодействию лекарство–лекарство или лекарство–заболевание либо конфликту в рекомендациях по образу жизни. Врачу бывает трудно убедить пациента в необходимости приема препаратов для лечения ОП, а пациенту – помнить о такой необходимости. Врачи часто боятся, что дополнительное назначение может увеличить риск нежелательных побочных эффектов и снизить приверженность терапии основного заболевания [45]. В определенной степени решению этих проблем может способствовать создание клинических рекомендаций, нацеленных не на определенную болезнь, а на группу заболеваний (например, наиболее часто возникающих у людей пожилого возраста).

Не менее важная проблема – невозможность проведения денситометрии во многих регионах или высокая стоимость обследования. Проведение полноценного исследования с помощью денситометрии обычно побуждает врача назначать лечение глюкокортикоидного ОП. По данным В. Ettiger и соавт. [46], после проведения денситометрии количество назначений препаратов для лечения этого заболевания увеличилось в 5,8 раза. Результаты исследования A.L. Dolan и соавт. [47] продемонстрировали, что врачи общей практики, вынужденные ориентироваться только на клинические данные, в 3 раза реже выписывают эффективные препараты, чем врачи, получившие в ходе обследования пациентов низкие результаты денситометрии. Нельзя забывать и о высокой стоимости препаратов для лечения и профилактики ОП, которая порой становится непосильной для пожилых людей или пациентов с несколькими хроническими заболеваниями. Хотя бы частично эту проблему может решить назначение значительно более дешевых дженерических препаратов.

Итак, ОП является серьезной проблемой для больных, длительно принимающих ГК. За последние 20 лет накоплено большое количество знаний об эпидемиологии заболевания, появились препараты с доказанной эффективностью

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

для его профилактики и лечения. Однако большое количество исследований свидетельствует о серьезных недостатках в помощи больным глюкокортикоидным ОП, что требует

действенных мер для приведения реального уровня его профилактики и лечения в соответствие требованиям современных клинических рекомендаций.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Walsh L.J., Wong C., Pringle M. et al. Use of oral glucocorticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344–6.
- LoCasco V., Bonucci E., Imbimbo B. et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39–51.
- Buckley L.M., Leibs E.S., Cartularo K.S. et al. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1055–9.
- Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.D. et al. Low dose prednisone induced rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1993;119:963–8.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–87.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000;93:105–11.
- Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):893–9.
- Steinbuch M., Youket E.T., Cohen S. Oral glucocorticoid use in associated with increased of fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:323–8.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol* 2000;39:1383–9.
- Luengo M., Picado C., Delrio L. et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis – a comparative study. *Thorax* 1991;46:803–6.
- Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis American college of rheumatology task force on osteoporosis guidelines. *Arthr Rheum* 1996;39(11):1791–801.
- Osteoporosis: prevention and treatment. Guidelines for clinical care. University of Michigan Health System 2005. <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/osteoporosis05.pdf>
- Kelly J.P., Kaufman D.W., Rosenberg L. et al. Use of postmenopausal hormone therapy since the Women's Health Initiative findings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:837–42.
- Cohen S., Levy R.M., Keller M. et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthr Rheum* 1999;42(11):2309–18.
- Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292–9.
- Adachi J.D., Saag K.J., Delmas P.D. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthr Rheum* 2001;44(1):202–11.
- Amin S., Lavalley M.P., Simms R.W., Felson D.T. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002;17(8):1512–26.
- Van Staa T., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
- Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis American college of rheumatology task force on osteoporosis guidelines. *Arthr Rheum* 2001;44(7):1496–503.
- 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(Suppl. 10):S1–S34.
- Glucocorticoid-induced osteoporosis. A concise guide to prevention and treatment. Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians of London. — [www.relondon.ac.uk](http://www.relondon.ac.uk)
- Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
- Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- Geusens P.P., de Nijs R.N., Laan R.F. et al. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2004;63:324–5.
- Weinstein M.C. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006;24(11):1043–53.
- Kanis J.A., Stevenson M., McCloskey E.V. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2007;11(7):iii–iv, ix–xi, 1–231.
- Van Staa T.P., Geusens P., Zhang B. et al. Individual fracture risk and the costeffectiveness of bisphosphonates in patients using oral glucocorticoids. *Rheumatol (Oxford)* 2007;46(3):460–6.
- Beukelman T., Saag K.G., Curtis J.R. et al. Cost-effectiveness of multifaceted evidence implementation programs for the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009 Nov 24 [Epub ahead of print].
- Saag K.G., Gehlbach S.H., Curtis J.R. et al. Trends in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol* 2006;33:1651–7.
- Chantler I.W., Davie M.W., Evans S.F. et al. Oral corticosteroid prescribing in women over 50, use of fracture prevention therapy, and bone densityometry service. *Ann Rheum Dis* 2003;62:350–2.
- Yood R.A., Harrold L.R., Fish L. et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: experience in a managed care setting. *Arch Intern Med* 2001;161:1322–7.
- Ettinger B., Chidambaran P., Pressman A. Prevalence and determinants of osteoporosis drug prescription among patients with high exposure to glucocorticoid drugs. *Am J Manag Care* 2001;7:597–605.
- Mudano A., Allison J., Hill J. et al. Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort. *J Rheumatol* 2001;28:1298–305.
- Blalock S.J., Norton L.L., Patel R.A. et al. Patient knowledge, beliefs, and behavior concerning the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthr Rheum* 2005;53(5):732–9.
- Walker-Bone K., Wood A., Hull R. et al. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Clin Med* 2004;4(5):431–6.
- Sadat-Ali M., Aleq A.H., Alshafei B.A. et al. Osteoporosis prophylaxis in patients receiving chronic glucocorticoid therapy. *Ann Saudi Med* 2009;29(3):215–8.
- Curtis J.R., Westfall A.O., Allison J.J. et al. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthr Rheum* 2005;52(8):2485–94.
- Solomon D.H., Katz J.N., Jacobs J.P. et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthr Rheum* 2002 Dec;46(12):3136–42.
- Liu R.H., Albrecht J., Werth V.P. Cross-sectional study of bisphosphonate use in dermatology patients receiving long-term oral corticosteroid therapy. *Arch Dermatol* 2006;142(1):37–41.
- Wall E., Walker-Bone K. Use of bisphosphonates and dual-energy X-ray absorptiometry scans in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatology. *QJM* 2008;101(4):317–23.
- Chitre M.M., Hayes W. 3-year results of a member and physician intervention to reduce risk associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in health plan. *J Manag Care Pharm* 2008;14(3):281–90.
- Ledwich L.J., Clarke K. Screening and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritis patients in an urban multi-specialty practice. *J Clin Rheumatol* 2009;15(2):61–4.
- Guzman-Clark J.R., Fang M.A., Sehl M.E. et al. Barriers in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthr Rheum* 2007;57(1):140–6.
- Frame P.S. Health maintenance in clinical practice: strategies and barriers. *Am Fam Physician* 1992;45:1192–200.
- Redelmeier D.A., Tan S.H., Booth G.L. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med* 1998;338:1516–20.
- Ettinger B., Pressman B., Shah H.A. Who bears responsibility for glucocorticoid-exposed patients in a large health maintenance organization? *J Manag Care Pharm* 2001;7:228–32.
- Dolan A.L., Koshy E., Waker M. et al. Access to bone densitometry increases general practitioners' prescribing for osteoporosis in steroid treated patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:183–6.