













Григор'єва Н.В.¹ , Коваленко В.М.² , Корж М.О.³ , Татарчук Т.Ф.⁴ , Дедух Н.В.¹ ,
Страфун С.С.⁵ , Дубоссарська З.М.⁶ , Проценко Г.О.² , Калашніков А.В.⁵ , Мусієнко А.С.¹ ,
Регада С.І.⁷ , Єфіменко О.О.^{7,8} , Чайківська Е.Ф.⁹ 

¹Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

²Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

³ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

⁴Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

⁵Державна установа «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

⁶Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Дніпро, Україна

⁷ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ, Україна

⁸КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр», м. Київ, Україна

⁹Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу

Резюме. Актуальність. Постменопаузальний остеопороз (ПМП ОП), який виникає внаслідок дефіциту естрогенів у жінок після настання менопаузи, — найбільш поширений тип системного остеопорозу. Українські рекомендації щодо його менеджменту потребують перегляду у зв'язку з отриманням останніми роками нових даних і результатів високоякісних досліджень. **Мета дослідження** — на основі аналізу сучасних літературних джерел розробити Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу задля поліпшення обізнаності медичної спільноти України. **Методологія.** Для розробки Рекомендацій була створена експертна група з 13 провідних українських вчених різного фаху, які провели ретельний огляд сучасних літературних джерел щодо цієї проблеми, за допомогою системи GRADE оцінили рівень наявних доказів, запропонували 15 положень Рекомендацій та проголосували за них. **Результати.** Ці Рекомендації містять розділи щодо діагностики та диференційної діагностики ПМП ОП, оцінки ризику остеопоротичних переломів, ролі біохімічних маркерів кісткового ремоделювання в менеджменті ПМП ОП, сучасних стратегій антиостеопоротичного лікування. **Висновки.** Українські Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування ПМП ОП, які містять 15 основних положень, розроблених на ґрунті ретельного аналізу й синтезу сучасних літературних даних щодо цього питання, є важливим інструментом для менеджменту ПМП ОП і рекомендовані до використання у практичній охороні здоров'я лікарями різного фаху.

Ключові слова: рекомендації; постменопаузальний остеопороз; діагностика; профілактика; лікування

Вступ

Остеопороз — системне захворювання скелета, яке характеризується низькою мінеральною масою кістки, порушенням її мікроархітектоніки, що пов'язано зі зменшенням кількості трабекул, їх витонченням та втратою зв'язку, зменшенням товщини кортикального шару кістки і збільшенням її пористості, що призводить до збільшення ламкості кісток і підвищення

ризиків переломів (ВООЗ, 1994) [1, 2]. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10, додатки I і 2) діагноз остеопорозу класифікується в розділі XIII (хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини, M00-M99, під кодуванням M80-M82) [3].

Медико-соціальна значущість остеопорозу визначається його наслідками — малотравматичними переломами, які ведуть до зменшення середньої тривалості

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Григор'єва Наталія Вікторівна, д.м.н., професорка, керівниця відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: crystal_ng@ukr.net; тел. +380 (44) 355-60-60

For correspondence: Nataliia V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine, e-mail: crystal_ng@ukr.net; tel. +380 (44) 355-60-60

Full list of authors information is available at the end of the article.

життя, збільшення інвалідизації, больових синдромів різної локалізації та погіршення якості життя хворих [4]. Типовою локалізацією остеопоротичних переломів (ОПП) є тіла хребців, проксимальний відділ стегнової кістки (ПВСК), проксимальний відділ плечової кістки, дистальний відділ кісток передпліччя.

Нещодавно опубліковані результати проекту *SCOPE (Scorecard for osteoporosis in Europe)* [5], проведеного Міжнародним фондом остеопорозу (*International Osteoporosis Foundation, IOF*) у 29 країнах Європи, продемонстрували, що в Європейському Союзі (ЄС) більше ніж 23 млн чоловіків і жінок мають високий ризик ОПП. 2019 року у 29 країнах Європи було зареєстровано 4,3 млн переломів, 2034 року очікується збільшення їх кількості майже на чверть (24,8 %) порівняно з 2019 роком (5,34 млн). Кожної хвилини виникає вісім нових ОПП, кожна третя жінка і принаймні кожен шостий чоловік зазнають ОПП протягом свого життя. Щорічно майже чверть мільйона смертей у ЄС є прямим наслідком переломів ПВСК чи хребців.

Дослідження, проведені в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу з використанням двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), виявили остеопороз у 8,4 % загальної кількості жіночого населення, 20 % жінок віком 50 років і старше [6]. Зважаючи на те, що в Україні на 01.01.2022 було зареєстровано майже 22 млн жінок (53,6 % від усього населення країни) [6], кількість хворих з остеопорозом жіночої статі може становити більше ніж 1,8 млн.

На сьогодні існує значна варіабельність в епідеміології ОПП у світі. За даними багатоцентрового епідеміологічного дослідження *СТОП (Система реєстрації Остеопоротичних Переломів)*, проведеного Українською асоціацією остеопорозу за підтримки Української асоціації ортопедів-травматологів, встановлено, що частота (*incidence*) ОПП ПВСК в Україні становить 255,5 на 100 тис. у жінок віком 50 років і старше та 197,8 на 100 тис. у чоловіків відповідного віку [8, 9]. Зважаючи на те, що відповідно до даних Державної служби статистики України на 01.01.2022 особи віком 50 років і старше становили 38,2 % у загальній структурі населення [7], щорічна кількість хворих лише з переломом цієї локалізації може становити більше ніж 35 тис. осіб.

Постменопаузальний остеопороз (ПМП ОП, тип 1 первинного остеопорозу), який виникає внаслідок дефіциту естрогенів у жінок після настання менопаузи, є найпоширенішим типом остеопорозу. Дефіцит естрогенів — ключовий фактор, що призводить до зростання темпів обміну кісткової тканини з прогресуючою її втратою, більшою мірою вираженою у трабекулярній кістці. У жінок у постменопаузі ОПП зустрічаються частіше, ніж інсульт, інфаркт міокарда та рак молочної залози разом, і вони є вагомою причиною збільшення показників інвалідності та смертності [10–12].

Населення світу загалом і України зокрема неухильно старіє. У зв'язку з поточними демографічними тенденціями збільшується кількість осіб літнього віку (включно з жінками у постменопаузі), тому медико-соціальна значущість остеопорозу та його ускладнень

найближчими роками буде зростати. 2021 року жінки у віці 50 років і старше становили 26 % від усіх осіб жіночої статі у світі [13]. Якщо 1990 року в світі було 467 млн жінок у постменопаузі, середній вік яких становив приблизно 60 років, то 2030 року очікується збільшення цієї кількості до 1,2 млрд, при цьому шороку з'являтиметься 47 млн нових жінок у постменопаузі [14], тому кількість хворих з ПМП ОП буде неухильно зростати.

Перші рекомендації щодо менеджменту остеопорозу у світі були опубліковані 1997 року Європейським фондом остеопорозу та захворювань кісток (*The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease*), надалі — Міжнародний фонд остеопорозу (*IOF*). У подальшому рекомендації щодо менеджменту ПМП ОП, видані *IOF* і Європейським товариством з клінічних та економічних оцінок остеопорозу та остеоартриту (*European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO*), з'явилися у 2008, 2013 та 2019 роках [15]. Останні українські рекомендації [16] щодо цього питання на сьогодні потребують перегляду у зв'язку з отриманням нових даних і результатів високоякісних досліджень щодо діагностики остеопорозу та стратегій його профілактики й лікування.

Мета дослідження — на основі аналізу сучасних літературних джерел розробити Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу задля поліпшення обізнаності медичної спільноти України.

Методологія

Для розробки Рекомендацій була створена експертна група з 13 провідних українських учених різного фаху (ревматологи, акушери-гінекологи, травматологи-ортопеди, біологи), які є експертами щодо цього питання, активними членами президії правління Української асоціації остеопорозу з великим досвідом у діагностиці та лікуванні ПМП ОП. Експерти вивчали наступні питання: 1) діагностика ПМП ОП, оцінка факторів ризику ОПП та визначення їх ризику; 2) профілактика ПМП ОП; 3) лікування ПМП ОП і моніторинг ефективності й безпечності антиостеопоротичної терапії.

Два чи три експерти проводили ретельний огляд сучасних літературних джерел щодо кожного з вищезазначених питань, після чого на розгляд експертної групи були запропоновані положення Рекомендацій. Підґрунтя для їх формулювання склали метааналізи, систематичні огляди та результати рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Аналітичний пошук проведено у базах даних *Cochrane, PubMed, MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science* з 1.01.2013 до 01.06.2023. При формуванні переліку використаних і рекомендованих до опрацювання літературних джерел не виключали метааналізи, систематичні огляди та найбільш значущі дослідження щодо цієї проблеми, опубліковані до початку проведення аналітичного пошуку.

Систематичний та всеосяжний синтез доказів проводили за допомогою прийнятої Комітетом щодо

розробки рекомендацій ВООЗ [17] Системи класифікацій, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*) [18], згідно з рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України [19]. Критичну оцінку якості положень Рекомендацій проведено за допомогою інструменту *AGREE II (Appraisal of Guideline Research and Evaluation)*, Опитувальник з експертизи й оцінки настанов II) з використанням оцінок від 1 до 7 балів (1 бал — цілком не згоден, 7 балів — цілком згоден) [20] (додаток 3).

Голосування щодо положень Рекомендацій проведено в липні 2023 року. У результаті роботи експертної групи було сформульовано 15 положень Рекомендацій і проведено успішне голосування (додаток 4). 13 авторів цієї статті є членами експертної групи, які брали участь у голосуванні.

Діагностика та диференційна діагностика постменопаузального остеопорозу

Діагностика ПМП ОП базується на кількісній оцінці мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), яка є однією з основних детермінант кісткової міцності й визначає ризик ОПП. МЩКТ — це кількість кісткової маси на одиницю об'єму (об'ємна щільність) чи площі (поверхнева щільність), і те й інше можна вимірювати *in vivo* за допомогою денситометричних методів.

На сьогодні у клінічній практиці для оцінки щільності кісткової тканини використовують різні методи (ультразвукова денситометрія (УЗД), кількісна комп'ютерна томографія (КТ), цифрова рентгенівська радіограмметрія тощо), проте найбільш широко для діагностики остеопорозу використовують двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДРА, ДХА). Завдяки двовимірному зображенню денситометрів вимірюється площинна, а не справжня об'ємна щільність кістки (у г/см², не г/см³), проте вона становить близько 2/3 дисперсії її міцності, визначеної *in vitro* ізольовано на тілах хребців та проксимальному відділі стегнової кістки (ПВСК). Показання до проведення ДРА згідно з останніми рекомендаціями Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (*International Society of Clinical Densitometry, ISCD*) [21] наведено в додатку 5.

Сучасні денситометри містять й інші програми (*оцінка вертебральних переломів (Vertebral fracture assessment,*

VFA), оцінка трабекулярної кістки (Trabecular bone score, TBS), аналіз міцності стегнової кістки (Hip strength analysis, HSA) тощо), які разом з вимірюванням МЩКТ дозволяють значно поліпшити прогнозування ОПП. Загалом усі денситометричні технології мають високу специфічність і низьку чутливість, тому потребують зваженої інтерпретації.

Інтерпретацію показників МЩКТ в жінок у постменопаузальному періоді здійснюють згідно з рекомендаціями ВООЗ (табл. 1) на основі показника Т [2, 21], що описує кількість стандартних відхилень (SD), за якими МЩКТ, виміряна на рівні шийки стегнової кістки, відрізняється від середнього значення, очікуваного у молодих здорових осіб [15, 22]. На думку експертів *ISCD* та *IOF* [21, 22], вимірювання МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки є більш значущим через її вищу прогностичну цінність щодо ризику переломів (*рівень доказовості 1++*), особливо в осіб літнього віку загалом і постменопаузальних жінок зокрема. Вимірювання МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта є менш інформативним через поширеність дегенеративно-дистрофічних змін в осіб літнього віку, які як артефакт збільшують показники МЩКТ.

На сьогодні вимірювання показників МЩКТ за допомогою ДРА проводять на рівні ПВСК (*total hip*) та її шийки (*neck*), поперекового відділу хребта (L_1-L_4) та дистального відділу променевої кістки (*33 % radius* чи *1/3 radius*), хоча не всі дослідження демонструють переваги комбінованого використання цих вимірювань [23, 24]. Згідно з останніми рекомендаціями *ISCD* діагноз ПМП ОП встановлюють на основі нижчого показника Т, виміряного на рівні ПВСК (загальний показник чи шийка стегнової кістки) або поперекового відділу хребта. Вимірювання показників МЩКТ променевої кістки для підтвердження ПМП ОП слід проводити за таких обставин: 1) вимірювання чи інтерпретація МЩКТ ПВСК та/чи хребта неможлива; 2) у хворих з гіперпаратиреозом; 3) в осіб з вираженим ожирінням (обмеження за масою тіла) [21].

Низька кісткова маса (остеопенія) згідно з МКХ-10 [3] не є окремим діагнозом, проте в МКХ-11 [25] розглядається можливість її включення (додаток 2).

Варто зазначити, що інтерпретацію показників МЩКТ слід проводити індивідуально в осіб з остеоартритом кульшових суглобів, дегенеративно-дис-

Таблиця 1. Класифікація стану кісткової тканини за критеріями ВООЗ

Стан кісткової тканини	Мінеральна щільність кісткової тканини	Показник Т
Норма	У межах 1 SD порівняно з референтною вибіркою молодих осіб*	-1,0 або вище
Низька кісткова маса (остеопенія)	Між 1,0 і 2,5 SD, нижче, ніж показники референтної вибірки молодих осіб*	Між -1,0 і -2,5
Остеопороз	На 2,5 SD або нижче, ніж показники референтної вибірки молодих осіб*	-2,5 або нижче
Тяжкий чи встановлений остеопороз	На 2,5 SD або нижче, ніж показники референтної вибірки молодих осіб*	-2,5 або нижче та один чи більше перелом

Примітка: * — референтні значення вибірки молодих осіб (20–29 років) європейської раси, визначені на ґрунті дослідження NHANES III (*The Third National Health and Nutrition Examination Survey*) [22].

трофічними змінами хребта, сколіозом, переломами, підозрою на остеомаліцію тощо. Кількісне порівняння МЩКТ між різними денситометрами без перехресного калібрування неможливе, а забезпечення суворого контролю якості вимірювань з належним калібруванням денситометрів за допомогою фантомів є обов'язковим [21].

Згідно з останніми рекомендаціями *ISCD* [26], повторне вимірювання МЩКТ у поєднанні з клінічною оцінкою ризику перелому, лабораторних маркерів кісткового ремоделювання й інших факторів може використовуватися для прийняття рішення щодо оцінки темпів втрати кісткової тканини, ініціації антиостеопоротичної терапії у нелікованих пацієнтів, контролю ефективності терапії чи спостереження за особами, які припинили лікування остеопорозу. Для динамічної оцінки втрати кісткової тканини чи оцінки ефективності антиостеопоротичної терапії вимірювання МЩКТ слід проводити за допомогою одного й того самого приладу ДРА, інтервали між вимірюваннями МЩКТ необхідно визначати відповідно до клінічного стану пацієнта (зазвичай за рік від ініціації чи зміни терапії, з більш тривалими інтервалами після встановлення терапевтичного ефекту). В умовах, пов'язаних зі швидкою втратою МЩКТ (наприклад, терапія глюкокортикоїдами), може бути доцільним частіше вимірювання МЩКТ.

Рекомендація 1. Інструментальне підтвердження діагнозу ПМП ОП рекомендовано проводити на основі вимірювання показників МЩКТ ПВСК, її шийки чи поперекового відділу хребта* за допомогою ДРА згідно з критеріями ВООЗ (показник $T = -2,5 SD$ або нижче) (сила рекомендації В, рівень узгодженості 100 %).

Примітка: * — найнижчий показник вимірюваних ділянок. За неможливості оцінки МЩКТ зазначених ділянок може бути використаний показник МЩКТ дистального відділу променевої кістки.

Оскільки клінічні прояви остеопорозу є неспецифічними, а першим його симптомом може бути малотравматичний перелом, діагностичний алгоритм при підозрі на ПМП ОП повинен включати не лише вимірювання показників МЩКТ, але й виключення захворювань і станів, які можуть бути причиною вторинного остеопорозу.

Важливими результатами об'єктивного обстеження пацієнта з остеопорозом можуть бути наслідки перенесених переломів (як-от посилення грудного кіфозу, зменшення відстані між нижніми ребрами та краєм таза), нещодавнього перелому (наприклад, локальна болючість остистого відростка хребця) або аномалії, які вказують на вторинну причину остеопорозу (тиреомегалія, синдром Кушинга тощо). Точне вимірювання зросту є також корисним (втрата зросту на $\geq 4,0$ см порівняно з історичним максимумом може свідчити про високу ймовірність вертебрального перелому). Вимірювання маси тіла з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) є частиною клінічної оцінки хворого з остео-

порозом, оскільки низька маса тіла, $IMT \leq 20$ кг/м² чи втрата маси тіла ≥ 5 % асоційовані з підвищеним ризиком переломів. Аномалії постави, ходи, рівноваги, сили м'язів, наявність ознак постуральної гіпотензії чи порушення свідомості можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком падіння та переломів.

У зв'язку з цим комплексне обстеження хворого з підозрою на ПМП ОП повинно включати низку загальноклінічних та деяких спеціальних методів лабораторного та інструментального дослідження [15] (табл. 2).

Рекомендація 2. Комплексне обстеження особи з підозрою на ПМП ОП рекомендовано базувати на оцінці факторів ризику ОПП, даних ДРА та визначенні можливих причин втрати кісткової тканини (сила рекомендації В, рівень узгодженості 98,9 %).

Оцінка ризику остеопоротичних переломів

Як зазначалося вище, зниження МЩКТ є значущим предиктором ризику ОПП (кожне зменшення SD призводить до збільшення ризику ОПП удвічі (рівень доказовості 1++) [28], проте градієнт ризику відрізняється залежно від місця вимірювання, приладу, віку пацієнта, локалізації перелому тощо [29]. Низька чутливість показника МЩКТ визначає, що більшість ОПП виникає в жінок, які за даними інструментального визначення стану МЩКТ не мають остеопорозу (показник $T \leq -2,5 SD$) [30, 31]. Тому сучасні керівництва щодо менеджменту остеопорозу рекомендують визначати МЩКТ у комбінації з оцінкою інших факторів ризику переломів [15, 32]. Одними з найбільш значущих факторів ризику ОПП є вік [33, 34] і МЩКТ [29, 35–37] (рівень доказовості 1++).

Проте на сьогодні встановлено вірогідний вплив на ризик ОПП цілої низки факторів (рівень доказовості 1++ і 1+): малотравматичний перелом в анамнезі [38, 39], перелом ПВСК у батьків [40], низький індекс маси тіла (ІМТ) [41, 42], паління [43, 44], надмірне вживання алкоголю [45–48], підвищена схильність до падінь [34, 49], рання чи передчасна менопауза [37, 50], деяка соматична патологія (ревматоїдний артрит [51–53], ендокринні захворювання (цукровий діабет I [54, 55] і II типів [56, 57], захворювання щитоподібної залози [58, 59]), запальні захворювання кишечника [60, 61], недосконалий остеогенез [62], нервова анорексія [63] тощо).

Згідно з даними *World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®)* [64], розвитку остеопорозу та збільшенню ризику ОПП сприяє ціла низка лікарських засобів, а саме глюкокортикоїди, аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону, інгібітори ароматази, блокатори андрогенних рецепторів, гормони щитоподібної залози, інгібітори протонної помпи, тіазолідиндіони, антагоністи вітаміну К, петльові діуретики, інгібітори протеаз, нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази й індукуючі ферменти, протипілептичні засоби, включно з барбітуратами та їх похідними, похідними гідантоїну, карбоксаміду та жир-

них кислот. Негативний вплив цілої низки лікарських препаратів на розвиток остеопорозу та його ускладнень продемонстровано у численних метааналізах і систематичних оглядах (рівень доказовості I++ та I+) [64, 65]: для глюкокортикоїдів [66–68], цукрознижувальних засобів [69–71], антидепресантів [72], антипсихотичних [73], протипаркінсонічних [74] препаратів, препаратів літію [75], бензодіазепінів [76], інгібіторів протонної помпи [77] тощо.

Деякі з вищезазначених факторів впливають на збільшення ризику ОПП шляхом зниження МЩКТ, інші — шляхом впливу не тільки на щільність, але й на мікро- та макроархітектоніку (якість) кісткової тканини. Деякі з цих факторів (паління, надмірне вживання алкоголю, низький індекс маси тіла, прийом певних лікарських препаратів тощо) є модифікованими, тому їх ідентифікація та корекція важливі у менеджменті ПМП ОП.

На сьогодні одним із найбільш вживаних і досліджених алгоритмів оцінки ризику ОПП, який базується на оцінці факторів ризику ОПП та МЩКТ, є опитувальник FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, рис. 1) [78]. Це метод оцінки 10-річної ймовірності основних ОПП (переломи ПВСК, променевої, плечової кісток,

клінічно значущі переломи тіл хребців) та окремо переломів ПВСК у чоловіків і жінок віком 40–90 років. Він враховує показники віку, ІМТ особи та наявні клінічні фактори ризику ОПП (попередні переломи, переломи ПВСК у батьків, паління, вживання алкоголю (більше ніж 3 од/д), прийом глюкокортикоїдів, наявність ревматоїдного артриту, цукрового діабету I типу, недосконалого остеогенезу у дорослих, тривало нелікованого гіпертиреозу, гіпогонадізму чи ранньої менопаузи (< 45 років), синдромів мальабсорбції чи хронічних захворювань печінки) разом з опційним вимірюванням показника МЩКТ шийки стегнової кістки. В Україні алгоритм FRAX використовується в оцінці ризику ОПП з 2009 року [79], у червні 2016 року з'явилась українськомовна версія опитувальника, з жовтня 2016 року на офіційному інтернет-ресурсі FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>) з'явилась його українська модель, яка була створена на ґрунті результатів епідеміологічних досліджень щодо частоти ОПП в Україні [8, 9]. 2019 року отримано межові значення української моделі FRAX [80], які на сьогодні рекомендовані Українською асоціацією остеопорозу для стратифікації пацієнтів щодо ризику ОПП та вибору тактики подальшого ведення (додаток 6) [80]. На сьо-

Таблиця 2. Програма обстеження особи з підозрою на ПМП ОП

Рутинні методи обстеження	Оцінка скарг і анамнезу з урахуванням наявності клінічних факторів ризику ОПП
	Розрахунок 10-річної ймовірності основних ОПП і переломів стегнової кістки за українською версією алгоритму FRAX
	Об'єктивне обстеження хворого: оцінка постави (посилення грудного кіфозу, болючість остистих відростків хребців), вимірювання основних антропометричних показників (зріст, маса тіла) з розрахунком ІМТ, оцінка ходи й рівноваги, сили м'язів і ризику падінь
	ДРА ПВСК, поперекового відділу хребта, дистального відділу променевої кістки
	Загальний (клінічний) аналіз крові з формулою
	Біохімічний аналіз крові: — кальцій загальний (іонізований), фосфор, магній, паратгормон (ПТГ), лужна фосфатаза, 25-гідроксивітамін D (25(OH)D) — печінкові трансамінази (АЛТ, АСТ) — глюкоза — сечовина, креатинін з підрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) — тиреотропний гормон (ТТГ)
Спеціальні методи обстеження	Рентгенографія грудного та/або поперекового відділу хребта. Показання до проведення: — наявність гострого/інтенсивного вертебрального болювого синдрому у вищезазначених відділах хребта, особливо в осіб, які приймають глюкокортикоїди в дозі, еквівалентній ≥ 5 мг/д преднізолону, протягом ≥ 3 міс. — підозра на перелом тіла хребця — зниження зросту на > 4 см — посилений грудний кіфоз
	Гонадотропні (ФСГ, ЛГ), статеві (естрадіол, прогестерон) гормони, пролактин у сироватці крові
	Трийодтиронін (Т3), тироксин (Т4) у сироватці крові
	Електрофорез білків крові та сечі
	Добова екскреція кортизолу
	Біохімічні маркери кісткового ремоделювання в сироватці крові
	Оцінка вертебральних переломів (VFA). Показання до проведення у жінок з показником $T < -1,0$ SD та за наявності одного чи більше критеріїв: — вік жінки ≥ 70 років — втрата зросту > 4 см — підозра на перелом тіла хребця — терапія глюкокортикоїдами (еквівалент ≥ 5 мг/д преднізолону протягом ≥ 3 міс.) [21, 27]
	Оцінка якості трабекулярної кісткової тканини (TBS)
	Сцинтиграфія скелета
Консультація суміжних фахівців	

годні алгоритм FRAX включений у більш ніж 100 рекомендацій щодо менеджменту, зокрема, ПМП ОП.

Оскільки не всі значущі фактори ризику ОПП включені в алгоритм FRAX, останніми роками накопичуються дані про недооцінку ризику ОПП у хворих з різною соматичною патологією (цукровий діабет II типу [81, 82], системний червоний вовчак [83], спондилоартрити [84] тощо) та в осіб, які отримують високі дози глюкокортикоїдів [85]. Сучасні дослідження й керівництва демонструють необхідність врахування дози глюкокортикоїдів при оцінці ризику ОПП [13, 86]. На сьогодні триває робота щодо включення в алгоритм FRAX інших клінічних факторів ризику ОПП. Алгоритм *FRAXplus*[®] (<https://www.fraxplus.org>) дозволяє модифікувати результати, отримані при розрахунку ризику ОПП за допомогою FRAX, додатково враховуючи локалізацію перелому (тіло хребця, ПВСК, плечова кістка, кістки передпліччя тощо) і термін після його настання (від 0 до 24 міс.), вищі дози пероральних глюкокортикоїдів ($\geq 7,5$ мг/д еквівалент преднізолону), показник TBS, кількість падінь за попередній рік, тривалість цукрового діабету II типу (менше ніж 5 років, 5–10 років, більше ніж 10 років), а також додатково показники довжини осі стегнової кістки (*hip axis length, HAL*) та МЩКТ поперекового відділу хребта. Очевидно, що оцінку 10-річної ймовірності ОПП слід проводити індивідуально на основі наявних клінічних факторів ризику ОПП, зокрема й тих, які не включені в алгоритм FRAX [87].

Рекомендація 3. Оцінку 10-річної ймовірності ОПП і переломів ПВСК жінкам у постменопаузальному періоді рекомендовано проводити на основі української версії опитувальника *FRAX*[®] з використанням межових значень для української популяції з метою прийняття рішень щодо подальшого менеджменту

(зокрема, проведення ДРА або призначення антиостеопоротичного лікування) (сила рекомендації C, рівень узгодженості 100 %).

Рекомендація 4. Ризик ОПП рекомендовано інтерпретувати з урахуванням захворювань і станів, які впливають на втрату кісткової тканини, але не враховані за алгоритмами *FRAX*[®] та *FRAXplus*[®] (сила рекомендації D, рівень узгодженості 96,7 %).

Біохімічні маркери кісткового ремоделювання у менеджменті постменопаузального остеопорозу

Процеси моделювання та ремоделювання у кістковій тканині відбуваються протягом усього життя людини, вони відповідальні за підтримку мінерального гомеостазу, відновлення після мікро-, макрошкоджень і переломів. Розвиток ПМП ОП характеризується підвищенням темпів кісткового обміну з переважанням процесів резорбції кісткової тканини, що вірогідно відображають біохімічні маркери кісткового ремоделювання (БМКР) [88–91].

Згідно з наявними рекомендаціями БМКР не можуть бути використані для встановлення діагнозу ПМП ОП [92–94] через їх низьку чутливість і специфічність, проте вони можуть бути корисні (рівень доказовості I++) для прогнозування ризику переломів [95, 96], оцінки змін МЩКТ під час тривалого лікування остеопорозу [97], моніторингу пацієнтів після припинення антиостеопоротичного лікування [96, 98]. Крім того, БМКР мають важливе клінічне значення у дослідженні причин вторинного ОП.

На сьогодні для оцінки темпів кісткового ремоделювання у клінічних умовах найкращими маркерами є показник формування кісткової тканини — N-термінальний пропептид колагену I типу (*procollagen type I N-terminal propeptide, PINP*) і маркер її резорбції — карбокситермінальний телопептид колагену I типу (C-термінальний поперечнозшитий телопептид колагену I типу (*C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, CTX-I*, чи β -CTX, чи β -CTX-I), визначені у сироватці крові [90, 91].

Проведений групою експертів з *The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* та *IOF* метааналіз демонструє підвищення рівня БМКР при збільшенні ризику ОПП (для кожного SD збільшення *PINP* ризик переломів збільшувався приблизно на 23 %, для *CTX-I* — на 18 %) [95]. БМКР можуть бути корисні у прогнозуванні переломів [96], проте

The screenshot shows the FRAX online tool interface. At the top, it says "FRAX[®] Інструмент оцінки ризику переломів". Below that are navigation links: Головна, Інструмент розрахунку, Друковані Графіки, Запитання й відповіді, Посилання, СЕМ Українська.

The main section is titled "Інструмент розрахунку". It contains a form with the following fields and options:

- Country: Україна
- Age: 50 (range 40-90)
- Sex: Жіноча стать (selected)
- Weight: 65 kg
- Height: 160 cm
- Previous fracture: Так (selected)
- Parental fracture: Так (selected)
- Current smoking: Так (selected)
- Corticosteroids: Так (selected)
- Rheumatoid arthritis: Так (selected)
- Secondary osteoporosis: Так (selected)
- Alcohol: Так (selected)
- Thigh bone TBS: Selected

Buttons: Clear, Calculate.

Results displayed:

- BMI: 25.4
- The ten year probability of fracture (%): 6.7
- without BMD
- Major osteoporotic: 6.7
- Hip Fracture: 1.0

Additional features on the right include weight conversion (pounds to kg) and height conversion (inches to cm).

Рисунок 1. Опитувальник *FRAX* (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>)

недавній перелом значною мірою ускладнює інтерпретацію БМКР [99, 100].

Згідно з висновками консенсусної групи *ESCEO* [92], БМКР не є корисними для прогнозування втрати кісткової тканини або оцінки ефективності лікування окремого пацієнта, проте визначення *PINP* і *CTX-I* у сироватці крові є доцільним для контролю прихильності до лікування пероральними бісфосфонатами (БФ). Їх динаміка через 3 міс. після ініціації прийому антирезорбентів (зменшення *PINP* та *CTX-I* більше від значущого рівня (більше ніж на 38 % для *PINP* і 56 % для *CTX-I*) є підставою для продовження лікування. За відсутності досягнення значущого рівня рекомендована переоцінка терапії (контроль прихильності до терапії, встановлення інших причин, що ведуть до втрати кісткової тканини, зокрема, наявності вторинного остеопорозу) [92]. Інший алгоритм [93] моніторингу ефективності антирезорбтивної терапії за допомогою БМКР пропонує вважати оптимальною відповіддю на прийом антирезорбентів зниження рівня *PINP* на 10 $\mu\text{g/l}$, до рівня нижче ніж 35 $\mu\text{g/l}$ та зниження рівня *CTX-I* на 100 ng/l , до рівня нижче ніж 280 ng/l . Важливим у забезпеченні інформативності БМКР є суворий контроль якості лабораторних досліджень [101].

Рекомендація 5. Біохімічні маркери кісткового ремоделювання (*PINP* та *CTX-I*) не рекомендовано використовувати для встановлення діагнозу остеопорозу, проте рекомендовано їх використання для прогнозування ризику ОПП та моніторингу антиостеопоротичної терапії (сила рекомендації А, рівень узгодженості 96,7 %).

Альтернативні методи діагностики остеопорозу та ризику переломів **Центральна й периферична комп'ютерна томографія (КТ)**

Згідно з останніми рекомендаціями *ISCD* [21], Т-показники стегнової кістки та її шийки, розраховані за двовимірними зображеннями КТ, еквівалентні відповідним Т-показникам ДРА щодо діагностики остеопорозу (відповідно до критеріїв *VOO3*), а трабекулярна МЩКТ хребта, виміряна за допомогою КТ, має подібну до ДРА прогностичну цінність в оцінці ризику переломів тіл хребців в жінок у постменопаузі. КТ і ДРА надають порівнянню інформацію про стан кісткової тканини, проте за умови доступності обох методів ДРА є ліпшою через менше рентген-опромінення. За умови неможливості виконання ДРА й високого ризику ОПП згідно з відповідними критеріями центральної (вимірювання на рівні поперекового відділу хребта) чи периферичної КТ (вимірювання на рівні ультрадистального відділу променевої кістки) та за наявності факторів ризику ОПП слід розпочати антиостеопоротичне лікування [21]. У постменопаузальних жінок периферична КТ ультрадистального відділу променевої кістки є інформативним методом прогнозування перелому ПВСК, проте не тіл хребців. Показники трабекулярної МЩКТ поперекового відділу хребта, інтеграль-

ної та трабекулярної МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки, виміряні за допомогою центральної КТ, та показники трабекулярної та загальної МЩКТ ультрадистального відділу променевої кістки, виміряні за допомогою периферичної КТ, рекомендовані *ISCD* для моніторингу стану кісткової тканини й ефективності антиостеопоротичного лікування [21].

Рекомендація 6. Центральна й периферична КТ (вимірювання на рівні поперекового відділу хребта чи ультрадистального відділу променевої кістки відповідно) є надійною альтернативою ДРА у діагностиці ПМП ОП і прогнозуванні ризику ОПП, проте КТ не рекомендована для динамічного моніторингу стану кісткової тканини у зв'язку з більшою дозою рентгенпромінення (сила рекомендації С, рівень узгодженості 95,6 %).

Оцінка трабекулярної кістки (Trabecular Bone Score)

Показник оцінки трабекулярної кістки (*Trabecular Bone Score, TBS*) можна отримати з двовимірного зображення ДРА поперекового відділу хребта. На сьогодні у численних систематичних оглядах [102–104] продемонстровано, що цей показник незалежно від показників МЩКТ інформативний у прогнозуванні ОПП і корелює з якістю (мікроархітектонікою) кісткової тканини. Згідно з останніми рекомендаціями *ISCD* [21], показник *TBS* пов'язаний із ризиком вертебральних переломів, переломів ПВСК та інших ОПП в жінок у постменопаузі. Крім того, він пов'язаний з ризиком ОПП у постменопаузальних жінок з цукровим діабетом II типу. Проте його не слід використовувати самостійно для визначення рекомендацій щодо лікування остеопорозу. У хворих, які отримують антиостеопоротичну терапію, роль *TBS* у моніторингу ефективності антирезорбтивної терапії остаточно не з'ясована, хоча він може бути потенційно корисний для моніторингу остеанаболічної терапії [21]. Сучасні метааналізи [105] підтверджують, що у постменопаузальних жінок *TBS* може використовуватися спільно з *FRAX* і МЩКТ для підвищення інформативності прогнозування ОПП.

Рекомендація 7. В жінок у постменопаузі для підвищення інформативності прогнозування ризику ОПП рекомендовано проводити оцінку *TBS* разом з *FRAX* та МЩКТ (сила рекомендації А, рівень узгодженості 97,8 %).

Аналіз міцності стегнової кістки (Hip Strength Analysis)

Ще один метод оцінки ризику ОПП, імплементований в сучасні денситометри, — це оцінка параметрів міцності стегнової кістки на основі показників її геометрії [106]. Згідно з останніми рекомендаціями *ISCD* [21], довжина осі стегнової кістки (*Hip Axis Length*), виміряна за допомогою ДРА, пов'язана з ризиком перелому ПВСК в жінок у постменопаузі. На відміну від вищезазначеного, інші показники геометрії стегнової

кістки (*CSA, OD, SM, BR, CSMI, NSA*), виміряні за допомогою ДРА, не слід використовувати для оцінки ризику перелому стегнової кістки, прийняття рішення про ініціацію антиостеопоротичної терапії та моніторингу її ефективності. На сьогодні референтні значення для цієї методики отримані для української популяції та можуть використовуватися для наукових досліджень і комплексної оцінки ризику переломів ПВСК [107].

Ультразвукова денситометрія (УЗД)

Ультразвукова денситометрія — ще одна діагностична методика для визначення ризику ОПП та МЩКТ. Крім останньої, ультразвукової денситометри вимірюють коефіцієнт широкосмугового загасання ультразвуку (*broadband ultrasonic attenuation, BUA*) при проходженні кістковою тканиною та швидкість поширення ультразвуку в кістковій тканині (*speed of sound, SOS*). Вимірювання можливе на рівні п'яtkової, великогомілкової кісток чи фаланг пальців. Незважаючи на проведені метааналізи [108–110] та недавні систематичні огляди [111] щодо цінності УЗД у прогнозуванні ризику ОПП, згідно з останніми настановами *ISCD* [21] цей метод не рекомендований для встановлення діагнозу остеопорозу, оцінки ефективності профілактичних і лікувальних заходів у хворих з ПМП ОП.

Модифікація способу життя та корекція харчування в менеджменті постменопаузального остеопорозу

Відповідно до сучасних уявлень, корекція модифікованих факторів ризику ОПП [112] і падінь [113], особливо в осіб зі збільшеним їх ризиком, може бути ефективною стратегією менеджменту остеопорозу та його ускладнень (*рівень доказовості 1++*). Адекватний рівень фізичної активності, відмова від паління й обмеження вживання алкоголю, раціональне вживання кальцію, вітаміну D та білка є важливими компонентами збереження міцності кісткової тканини та профілактики переломів.

Імобілізація при різних соматичних захворюваннях і після переломів призводить до втрати кісткової тканини й збільшення ризику переломів [114]. Натомість раціональна фізична активність із включенням вправ різної спрямованості є важливою стратегією менеджменту ПМП ОП.

На сьогодні у систематичних оглядах і метааналізах продемонстровано позитивний вплив різних видів фізичних вправ на показники МЩКТ у постменопаузальних жінок [115–118]. Вправи високої інтенсивності без навантаження та силові вправи з опором для нижніх кінцівок є найбільш ефективними для поліпшення показників МЩКТ шийки стегнової кістки, тоді як комбіновані програми фізичних вправ є найбільш ефективними для підвищення МЩКТ хребта (*рівень доказовості 1++*) [119]. Проте ефект різних фізичних вправ у зниженні ризику ОПП суперечливий [119–121] і залежить від виду, інтенсивності та тривалості програм фізичної терапії, локалізації ОПП тощо [122]. Фізичні вправи є важливими в реабілітації хворих з верте-

бральними переломами (*рівень доказовості 1++*) [123], переломами ПВСК (*рівень доказовості 1++*) [124] та зменшенні ризику падінь (*рівень доказовості 1++*) [125, 126]. На сьогодні використання вагонантажувальних фізичних вправ, вправ для поліпшення м'язової сили та координації [127], зокрема, з використанням східних гімнастик (Тай-Чі тощо) [128, 129] є важливою стратегією зниження ризику падінь (*рівень доказовості 1++*) і профілактики ОПП [126].

На сьогодні доцільність використання різних видів ортезів (зовнішніх медико-технічних засобів різних конструкцій, до яких належать корсети, бандажі й т.ін.), спрямованих на корекцію положення окремих рухових сегментів скелета, профілактику падінь і переломів, відновлення втрачених моторних функцій тощо, продовжує вивчатися. Найбільш дослідженими серед них є спінальні ортези та протектори стегна для хворих з остеопорозом та його ускладненнями.

Ефективність використання ортезів у хворих із компресійними переломами тіл хребців щодо зменшення кіфотичної деформації, поліпшення постуральної стабільності та ліпших функціональних результатів продемонстрована у низці РКД [130–132]. Проте наявні систематичні огляди [133–135] та метааналізи РКД [136] свідчать про низьку якість цих доказів (*рівень доказовості 2++*). Крім того, дотримання режиму використання спінальних ортезів є низьким і демонструє велику варіабельність, зокрема, залежно від статі, хоча й пов'язану з ІМТ, віком та рівнем вертебрального болювого синдрому [137].

Ефективність протекторів стегна (*Hip protectors*) для зниження ризику переломів ПВСК також не є значною (*рівень доказовості 1++*), при цьому відмічена низька прихильність хворих до використання цієї стратегії [138].

Рекомендація 8. Оптимізація способу життя (корекція модифікованих факторів ризику ОПП, профілактика падінь і раціональна фізична активність) рекомендована як обов'язковий компонент програм профілактики та лікування ПМП ОП (сила рекомендації В, рівень узгодженості 100 %).

На сьогодні оптимізація раціону харчування з належним споживанням кальцію, вітаміну D та білків є важливою як для формування піку кісткової маси, так і для темпів її втрати в жінок у постменопаузі [139]. Різні керівництва щодо менеджменту остеопорозу рекомендують щоденний прийом 700–1200 мг кальцію та 400–800 МО вітаміну D [15, 16, 32, 33]. Очевидно, що потреба у цих необхідних для кісткової тканини нутрієнтах зростає з віком, зокрема, і в жінок у постменопаузі. Відповідно до Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії [140] добова потреба споживання кальцію для дорослих жінок становить 1100 мг/д (збільшується до 1300 мг/д для осіб віком 60 років і старше), вітаміну D — 5 мкг/д (200 МО/д), збільшується до 10 мкг/д (400 МО/д) для осіб віком 60 років і старше. Дослідження, проведені

останніми роками в Україні, встановили низький рівень споживання кальцію в раціонах харчування населення незалежно від віку та статі (середній рівень споживання жінками віком 50 років і старше становить 515,3 мг/д) [141] та велику частку дефіциту вітаміну D [142, 143].

Належний рівень надходження кальцію та вітаміну D може бути забезпечений як за рахунок раціону харчування, так і додаткового прийому дієтичних добавок. На сьогодні встановлено незначний, проте вірогідний вплив кальцію на МЩКТ (*рівень доказовості I++*) [144], проте його ефекти у зниженні ризику ОПП сумнівні [145]. Також суперечливими є результати метааналізів РКД щодо впливу додаткового споживання вітаміну D на ризик переломів і падінь в осіб літнього віку [146–149]. Проте результати сучасних високоякісних метааналізів демонструють незначний, але вірогідний вплив комбінованого використання кальцію та вітаміну D у зниженні ризику ОПП (*рівень доказовості I++*) [148–153].

Крім того, додаткове споживання кальцію та вітаміну D з метою оптимізації рівня їх надходження в організм, разом з антирезорбтивними агентами, може впливати на ефективність антиостеопоротичної терапії та зменшення ризику можливих побічних ефектів [143, 154–157].

За даними сучасних метааналізів, належний рівень споживання білків є також важливою стратегією у збереженні кісткової маси в жінок у постменопаузі та у хворих з ОПП [158–160]. Відповідно до Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії [140] добова потреба споживання білків для жінок віком 40–59 років становить 58–82 г/д залежно від групи (I–IV) фізичної активності. Сучасні керівництва щодо менеджменту остеопорозу [15] й висновки експертної групи *ESCEO* та *IOF* [161] свідчать про позитивний вплив раціонального споживання білків у профілактиці остеопорозу та його ускладнень, скороченні термінів відновлення хворих після ОПП.

Рекомендація 9. Для ефективною профілактики та лікування ПМП ОП і зниження ризику ОПП рекомендовано споживання кальцію (1000–1200 мг/д), вітаміну D (400–800 МО/д) і білків (1,0–1,2 мг/кг маси тіла на добу) (сила рекомендації А, рівень узгодженості 98,9 %).

Фармакологічне лікування постменопаузального остеопорозу

Стратегія антиостеопоротичної терапії в Україні

На сьогодні для лікування ПМП ОП використовують препарати з антирезорбтивною та анаболічною дією на кістку [88, 89]. До перших відносять бісфосфонати (БФ), деносумаб (антитіло до RANKL), менопаузальну гормональну терапію (МГТ), селективні модулятори рецепторів до естрогенів (СЕРМ, *Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM*: ралоксифен, базедоксифен тощо), тиболон — селективний тканинний

регулятор естрогенної активності (СТЕАР, *Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator, STEAR*); до других — фрагменти ПТГ (теріпаратид, ПТГ 1–34) та аналог білка, зв'язаного з ПТГ (абалопаратид), а також антитіло до склеростину (ромосозумаб). Препарати другої групи в Україні на сьогодні не зареєстровані, а препарати першої групи представлені пероральними (алендрона, ризедрона та ібандрона кислоти) та парентеральними (ібандрона та золедрона кислоти) БФ, деносумабом та МГТ у вигляді монотерапії естрогенами чи комбінованими естроген-гестагенними препаратами. Вибір антиостеопоротичних препаратів, шляху їх введення (пероральний або парентеральний) і тривалості курсів лікування залежить від конкретної клінічної ситуації та передбачає врахування профілів користі й ризику їх призначення, а також прихильності хворих до лікування.

Бісфосфонати

Бісфосфонати є найбільш вивченими препаратами з антирезорбтивною дією на кістку [163, 164]. Завдяки своїй спорідненості з гідроксиапатитом вони вбудовуються у кісткову тканину, а завдяки впливу на рівень протонної вакуолярної аденозинтрифосфатази (АТФази), порушенню цитоскелета та гофрованої облямівки остеокластів, що веде до втрати їх рухової активності та загибелі, спричиняє пригнічення темпів резорбції кісткової тканини. При надходженні в організм людини в кістці акумулюється до 50 % БФ, решта виводиться із сечею. Бісфосфонати протягом багатьох років залишаються в кістковому матриці в неактивному стані й поступово вивільнюються у процесі резорбції кістки. Їхня позитивна дія зберігається протягом декількох років після припинення лікування, що дає змогу розглянути можливість медикаментозних «канікул» в антиостеопоротичному лікуванні, це відрізняє їх від інших препаратів для лікування остеопорозу.

Алендрона кислота зареєстрована в Україні у пероральній формі в дозі 70 мг 1 раз на тиждень. Вона вірогідно зменшує ризик вертебральних і неverteбральних переломів, зокрема переломів ПВСК (*рівень доказовості I++*) [165] в жінок у постменопаузі та є найбільш широко вживаним БФ у світі. При прийомі алендронату слід дотримуватися певних інструкцій (зранку натщесерце, мінімум за 30 хвилин до їжі чи напоїв (за винятком води), у вертикальному положенні сидячи чи стоячи, запиваючи достатньою кількістю води, уникаючи одночасного прийому інших лікарських засобів).

Ризедрона кислота — інший пероральний БФ, який використовують у дозі 35 мг 1 раз на тиждень, має подібні до алендронату особливості при прийомі. На сьогодні продемонстрована ефективність ризедронату у зниженні ризику вертебральних і неverteбральних переломів (*рівень доказовості I++*) [166].

Ібандрона кислота на сьогодні в Україні доступна у двох формах: для перорального (150 мг 1 раз на місяць) та парентерального (3 мг щоквартально внутрішньовенно) прийому. Вірогідний ефект ібандронату продемонстрований щодо зниження ризику переломів

тіл хребців [167, 168], а також невертебральних переломів у жінок з показником Т шийки стегнової кістки $\leq -3,0$ SD (ДРА) (*рівень доказовості 1+*) [169, 170], проте зменшення ризику переломів ПВСК не доведено. Пероральний ібандронат має подібні до інших пероральних БФ інструкції щодо прийому.

Порівняння ефективності й безпечності трьох пероральних БФ у 2-річному РКД *TRIO* [171] продемонструвало більш виражений ефект алендронату й ібандронату на динаміку МЩКТ хребта та порівнянню динаміку на рівні периферичного скелета. Проте щомісячний режим прийому ібандронової кислоти дозволяє значно поліпшити показники прихильності до антиостеопоротичного лікування.

Найчастішими побічними ефектами пероральних БФ є прояви з боку шлунково-кишкового тракту (абдомінальний біль, дисфагія, диспепсія, нудота, печія, запор чи діарея) та скелетно-м'язовий біль, рідше шкірні реакції.

Золедронову кислоту використовують для лікування ПМП ОП у дозі 5 мг один раз на рік внутрішньовенно. Результати проведених РКД підтвердили ефективність золедронової кислоти у зниженні ризику вертебральних, невертебральних переломів і переломів ПВСК [172] та смертності у хворих після переломів ПВСК (*рівень доказовості 1+*) [173].

Серед побічних ефектів золедронової кислоти найчастішими є гострофазові реакції, які можуть посилюватись при неадекватному забезпеченні кальцієм і дефіциті вітаміну D [157], у зв'язку з чим доцільне вимірювання їх рівнів у сироватці крові перед введенням золедронової кислоти. Рідше зустрічаються шлунково-кишкові розлади й інші побічні реакції.

Бісфосфонати протипоказані хворим з гіпокальціємією, підвищеною чутливістю до них, при вагітності та лактації, значних порушеннях функції нирок (ШКФ ≤ 35 мл/хв для алендронної та золедронової кислот і ≤ 30 мл/хв для ризедронової та ібандронової кислот). Перед ініціацією антиостеопоротичної терапії БФ слід також визначити кліренс креатиніну й монітувати рівень креатиніну в осіб із групи ризику розвитку хронічної хвороби нирок. Пероральні БФ протипоказані особам з аномаліями стравоходу, які затримують нормальний пасаж їжі (наприклад, ахалазія стравоходу), діафрагмальною грижею, нездатністю стояти або сидіти протягом принаймні 30–60 хвилин (наприклад, виражений вертебральний больовий синдром при переломах тіл хребців).

Рідкими, проте вкрай важливими побічними ефектами БФ є розвиток остеонекрозу щелепи [174, 175] й атипові переломи стегнової кістки [176–178]. Ризик цих побічних ефектів є досить низьким [176, 178], відрізняється залежно від виду БФ, збільшується при тривалому їх використанні, особливо у пацієнтів із групи ризику (на тлі терапії глюкокортикоїдами, хіміопрепаратами, паління, прийому алкоголю тощо). Відміна БФ приводить до швидкого зниження ризику вищезазначених побічних реакцій. Пацієнти, які отримують БФ і планують хірургічні стоматологічні процедури,

повинні бути обізнані щодо можливих ризиків остеонекрозу щелепи [179]. Також під час лікування БФ має проводитися моніторинг симптомів, які можуть бути пов'язані з розвитком атипових переломів стегнової кістки (продромальні болі у паховій ділянці, стегні, сідниці чи попереку). При цьому слід зауважити, що абсолютний ризик атипових переломів при використанні БФ залишається низьким порівняно з ефективним зниженням ними ризику ОПП.

Деносумаб

Ще одним представником антиостеопоротичних препаратів з антирезорбтивною дією є деносумаб — повністю моноклональне антитіло людини, механізм дії якого пов'язаний з регуляцією ланцюга: ліганд рецептора ядерного фактора каппа-В (*RANKL, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) — рецептор ядерного фактора каппа-В (*RANK*) — остеопротегерин (*OPG*). Деносумаб з високою афінністю та специфічністю, аналогічно до *OPG*, зв'язується з *RANKL* — одним із важливих регуляторів кісткової резорбції, який експресують остеобласти, запобігаючи активації його рецептора (*RANK*) на поверхні попередників остеокластів, що приводить до пригнічення проліферації й утворення зрілих остеокластів. Деносумаб на відміну від БФ не має пролонгованого ефекту, оскільки не накопичується, як БФ, у кістковій тканині, а циркулює в міжклітинній речовині.

Сучасні дослідження демонструють вірогідний ефект деносумабу у зниженні ризику вертебральних, невертебральних переломів загалом і переломів ПВСК зокрема (*рівень доказовості 1+*) [180, 181]. Деносумаб призначають у дозі 60 мг 1 раз на 6 місяців підшкірно.

Найбільш поширеними побічними ефектами при застосуванні деносумабу є скелетно-м'язовий біль і біль у кінцівках, рідше інфекційні шкірні захворювання (переважно целюліт) та гіпокальціємія. Остеонекроз щелепи і атипові переломи стегнової кістки можуть виникати й після лікування деносумабом, проте їх ризик залишається низьким [178]. Адекватне споживання кальцію і вітаміну D на тлі використання деносумабу дозволяє зменшити ризик гіпокальціємії та поліпшити віддалені результати антиостеопоротичного лікування [155, 156].

У зв'язку з відсутністю акумуляції деносумабу в кістковій тканині він, на відміну від БФ, не має ефекту післядії, має ефект відміни [182–184], який характеризується прогресуючою втратою кісткової тканини та збільшенням ризику переломів. Тому після завершення терапії деносумабом слід розглянути питання про продовження антиостеопоротичної терапії, зокрема, з використанням БФ, що можуть сповільнити темпи втрати кісткової тканини.

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ)

Менопаузальна гормональна терапія (замісна гормональна терапія) передбачає використання естрогенгестагенних препаратів (комбінована терапія за умов природної менопаузи) чи естрогенів (монотерапія для

жінок з хірургічною менопаузою) [185–187]. Результати систематичних оглядів [188, 189] та метааналізів [190–192] підтверджують позитивну роль МГТ у профілактиці ОПП (*рівень доказовості I+*). У численних РКД продемонстровано позитивний вплив МГТ на МЩКТ [193–196]. Крім позитивного впливу МГТ на ризик вертебральних і невертебральних переломів вона має позитивний ефект відносно вираженості вегетосудинних і урогенітальних проявів постменопаузи, знижує ризик колоректального раку, проте збільшує ризик тромбоемболій, жовчнокам'яної хвороби, бронхіальної астми, серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань, раку молочної залози тощо [186, 187].

Загалом МГТ вважається ефективною у профілактиці ОПП, проте у зв'язку з необхідністю тривалого її використання й низкою вищезазначених побічних ефектів її зазвичай рекомендують лише жінкам з високим ризиком ОПП, для яких інша антиостеопоротична терапія (БФ, деносуаб) непридатна [15, 212].

Тиболон

Тиболон, який відносять до групи СТЕАР, є синтетичним стероїдом зі структурою, відмінною від естрогенів і СЕРМ. Тиболон має різноспрямовану дію в різних тканинах після утворення активних метаболітів з естрогено-, прогестагено- й андрогеноподібними властивостями [197]. На сьогодні у метааналізі контрольованих досліджень продемонстровано позитивний вплив тиболону на МЩКТ поперекового відділу хребта та стегнової кістки (*рівень доказовості I+*), проте будь-яких його переваг у впливі на динаміку МЩКТ порівняно з МГТ не встановлено [197]. Результати наявних РКД підтверджують позитивний ефект тиболону у зниженні ризику вертебральних і невертебральних переломів [198]. До інших позитивних ефектів тиболону відносять зниження ризику інвазивного раку молочної залози й товстої кишки [199].

Тиболон призначають у дозі 2,5 мг/д (таблетка для перорального прийому) щоденно.

До побічних ефектів тиболону відносять біль у нижній частині живота, постменопаузальні кровотечі, дискомфорт у ділянці молочних залоз, порушення з боку шкіри та підшкірних тканин, набряки, збільшення маси тіла тощо. Важливими, хоча й нечастими побічними ефектами використання тиболону є збільшення ризику інсульту [199] та рецидиву раку молочних залоз [200].

Проведені мережеві метааналізи, які порівнювали ефективність різних антиостеопоротичних стратегій [201, 202], свідчать про найбільшу ефективність остеонаболічної терапії у зниженні ризику ОПП. При порівнянні ефективності антирезорбентів встановлені особливості залежно від віку, ступеня ризику ОПП, локалізації переломів. Згідно з даними недавнього мережевого метааналізу [201], зниження ризику переломів ПВСК встановлено для алендронату, золедронату, ризедронату, деносуабу, МГТ і кальцію в комбінації з вітаміном D [201], невертебральних переломів — при використанні деносуабу, алендронату, ризедронату, золедронату, тиболону, МГТ та вітаміну D [201], пере-

ломів тіл хребців — при застосуванні деносуабу, золедронату, ризедронату, алендронату, ібандронату, МГТ і тиболону [201]. Метааналізи та систематичні огляди, присвячені порівнянню фінансових витрат на лікування [203–206], підтверджують більше економічне навантаження при застосуванні деносуабу й остеонаболічної терапії, що обґрунтовує доцільність використання пероральних БФ як препаратів першої лінії для лікування ПМП ОП.

Вибір стратегії антиостеопоротичного лікування залежно від ризику остеопоротичних переломів

На сьогодні доцільність ініціації антиостеопоротичної терапії й вибір препарату для лікування остеопорозу та його ускладнень базується, зокрема, на оцінках ризику ОПП. Найчастіше для цього обирають опитувальник 10-річної ймовірності основних ОПП та переломів стегнової кістки FRAX. Виділяють 4 категорії ризику ОПП: низький, помірний, високий та дуже високий [207–209]. Пацієнти з групи низького ризику ОПП (показник FRAX нижче від нижньої межі втручання для конкретної популяції, додаток 6) не потребують призначення антиостеопоротичної терапії. Для них рекомендованими є оптимізація споживання кальцію і вітаміну D у харчовому раціоні та режиму фізичної активності [208–213]. Деякі керівництва рекомендують за наявності інших скарг клімактеричного синдрому у жінки з низьким ризиком ОПП розглянути прийом МГТ. Повторна оцінка МЩКТ [208, 212] рекомендована через 5–10 років.

Особи з помірним ризиком ОПП (показники FRAX між нижньою та верхньою межею втручання, додаток 6) повинні бути направлені на ДРА для додаткового обстеження, переоцінки ризику ОПП та прийняття рішення щодо подальшої тактики ведення [15, 79, 80, 208–213]. Осіб з ризиком ОПП нижче від «порогу лікування» класифікують у групу низького ризику ОПП, вони не потребують медикаментозного лікування. Особи з ризиком ОПП вище від «порогу лікування» чи верхньої межі втручання за FRAX (додаток 6) залежно від отриманих результатів класифікуються у групу високого чи дуже високого ризику відповідно [208–212] і потребують призначення медикаментозного антиостеопоротичного лікування.

Для осіб із групи високого ризику ОПП на тлі оптимізації споживання кальцію та вітаміну D, дотримання адекватного режиму фізичної активності й використання стратегій, спрямованих на запобігання падінням, доцільним є використання пероральних БФ (перша лінія терапії) чи інших антирезорбентів (ін'єкційні БФ чи деносуаб за наявності обмежень щодо призначення чи побічних ефектів при використанні пероральних БФ). Згідно з рекомендаціями сучасних керівництв щодо менеджменту остеопорозу [208, 212] оцінка ефективності антиостеопоротичної терапії за допомогою ДРА має проводитися через 2 роки лікування.

На сьогодні тривають дискусії щодо визначення поняття «дуже високий ризик» ОПП. У різних керів-

ництвах його визначають на підставі різних критеріїв, зокрема:

— FRAX (з використанням вік-залежного чи гібридного частково вік-асоційованого підходу, а саме при перевищенні «порогу лікування» на 20 чи 60 %) [15, 32, 208, 211, 212];

— показника T за даними ДРА (показник $T \leq -3,5 SD$ [213] чи $T \leq -4,0 SD$ [214] незалежно від наявності переломів);

— перелому (недавнього основного ОПП [185], перелому тіла хребця протягом останніх 2 років [213] чи ≥ 2 малотравматичних вертебральних переломів в анамнезі будь-коли [213]);

— комбінації декількох вищезазначених критеріїв:

1) ОПП та показник T за даними ДРА (більше ніж 1 вертебральний перелом в анамнезі та показник $T \leq -2,5 SD$ [215] чи 1 виражений або 2 і більше помірних переломів тіл хребців і показник $T \leq -1,5 SD$ [214]);

2) ОПП та FRAX (нешодавній ОПП та FRAX для ОПП $\geq 30\%$) [216].

Для хворих із групи дуже високого ризику ОПП на тлі оптимізації споживання кальцію та вітаміну D, дотримання адекватного режиму фізичної активності й використання стратегій, спрямованих на запобігання падінням, для ініціації антиостеопоротичної терапії слід використовувати остеоанаболічні агенти з подальшим продовженням терапії антирезорбентами. Подібний підхід ґрунтується на результатах недавніх РКД, які демонструють значні переваги остеоанаболічних агентів порівняно з антирезорбентами [217–219], щодо динаміки МЩКТ поперекового відділу хребта та ПВСК на тлі лікування.

На сьогодні в Україні остеоанаболічні агенти для лікування остеопорозу не зареєстровані, що є викликом для адекватного менеджменту ПМП ОП. Проте за умов відсутності можливостей у використанні остеоанаболічних агентів для лікування пацієнта з групи дуже високого ризику ОПП препаратами вибору можуть бути парентеральні БФ (зокрема, золедронова кислота) чи деносумаб [212]. На сьогодні немає чітких рекомендацій щодо термінів повторної оцінки МЩКТ у пацієнтів дуже високого ризику ОПП, проте за рекомендаціями ISCD [21] потреба у повторному проведенні ДРА повинна визначатися обґрунтованою думкою лікаря.

Рекомендація 10. *Вибір медикаментозного лікування ПМП ОП та його ускладнень (рис. 2) рекомендовано проводити залежно від ризику ОПП, побічних ефектів лікарських засобів, наявності супутньої соматичної патології й уподобань пацієнта (сила рекомендації D, рівень узгодженості 98,9 %).*

10.1. *Особам з низьким ризиком ОПП за FRAX рекомендовано належне споживання кальцію, вітаміну D і білків, раціональна фізична активність з контролем ДРА через 3–5 років (сила рекомендації A, рівень узгодженості 100 %).*

10.2. *Особам з помірним ризиком за FRAX рекомендовано проведення ДРА з переоцінкою ризику ОПП та*

прийняттям рішення щодо подальшої тактики ведення (сила рекомендації B, рівень узгодженості 100 %).

10.3. *Пацієнтам з високим ризиком ОПП рекомендований прийом пероральних БФ (перша лінія терапії), ін'єкційних БФ чи деносумабу (друга лінія терапії) чи МГТ (третя лінія терапії) на тлі належного споживання кальцію, вітаміну D і білків, програм фізичної терапії з контролем ДРА через 1–2 роки (сила рекомендації B, рівень узгодженості 97,8 %).*

10.4. *Особи з показником $T \leq -4,0 SD$, переломом ПВСК чи тіла хребця протягом останнього року, показником FRAX вище від верхньої межі втручання (додаток б) є особами з дуже високим ризиком ОПП. Їм рекомендований прийом золедронові кислоти або деносумабу на тлі належного споживання кальцію, вітаміну D і білків, програм фізичної терапії з контролем ДРА через 1 рік (сила рекомендації D, рівень узгодженості 97,8 %).*

Тривалість і моніторинг ефективності й безпечності антиостеопоротичної терапії

У зв'язку зі збільшенням частоти таких інвалідизуючих побічних ефектів антиостеопоротичної терапії, як остеонекроз щелепи й атипові переломи стегнової кістки, при тривалому лікуванні остеопорозу актуальним є не тільки зменшення ризику ОПП, але й безпечність терапії [220]. На сьогодні відомо, що БФ завдяки механізму своєї дії акумулюються у кістковій тканині протягом тривалого проміжку часу і мають ефект післядії. Цей важливий ефект дозволяє розглядати можливі медикаментозні «канікули» в лікуванні хворого з остеопорозом. Оскільки більшість РКД щодо ефективності й безпечності антиостеопоротичної терапії проведені протягом 3–5 років і лише деякі з них тривали 9–10 років, питання про доцільність лікування повинно вирішуватись індивідуально, з урахуванням користі та ризиків для пацієнта. На сьогодні ефективність і безпечність продовження антиостеопоротичної терапії більше ніж 10 років у РКД не вивчалися, тому її доцільність повинна зважено обґрунтовуватися. З огляду на вищезазначене на сьогодні обґрунтованою є тривалість терапії БФ 3–5 років (3 роки для золедронові кислоти і 5 років для алендронату, ібандронату та ризедронату) (рівень доказовості 1+), це відображено також в інших керівництвах щодо менеджменту остеопорозу [32, 221, 222].

Згідно із сучасними уявленнями, зміни в антиостеопоротичному лікуванні можуть бути обґрунтовані:

1) побічними ефектами антиостеопоротичних препаратів (див. вище);

2) неадекватним ефектом від лікування (зокрема, і через порушення прихильності до нього);

3) досягненням ефекту лікування.

На сьогодні, за даними експертів IOF [223], адекватність відповіді на антиостеопоротичне лікування оцінюють за допомогою наявності двох критеріїв: перелому під час курсу лікування та динаміки МЩКТ (за умови дотримання прихильності пацієнта до лікування):

1) неадекватна відповідь — інцидент перелому та зниження МЩКТ більше ніж на 2 %;

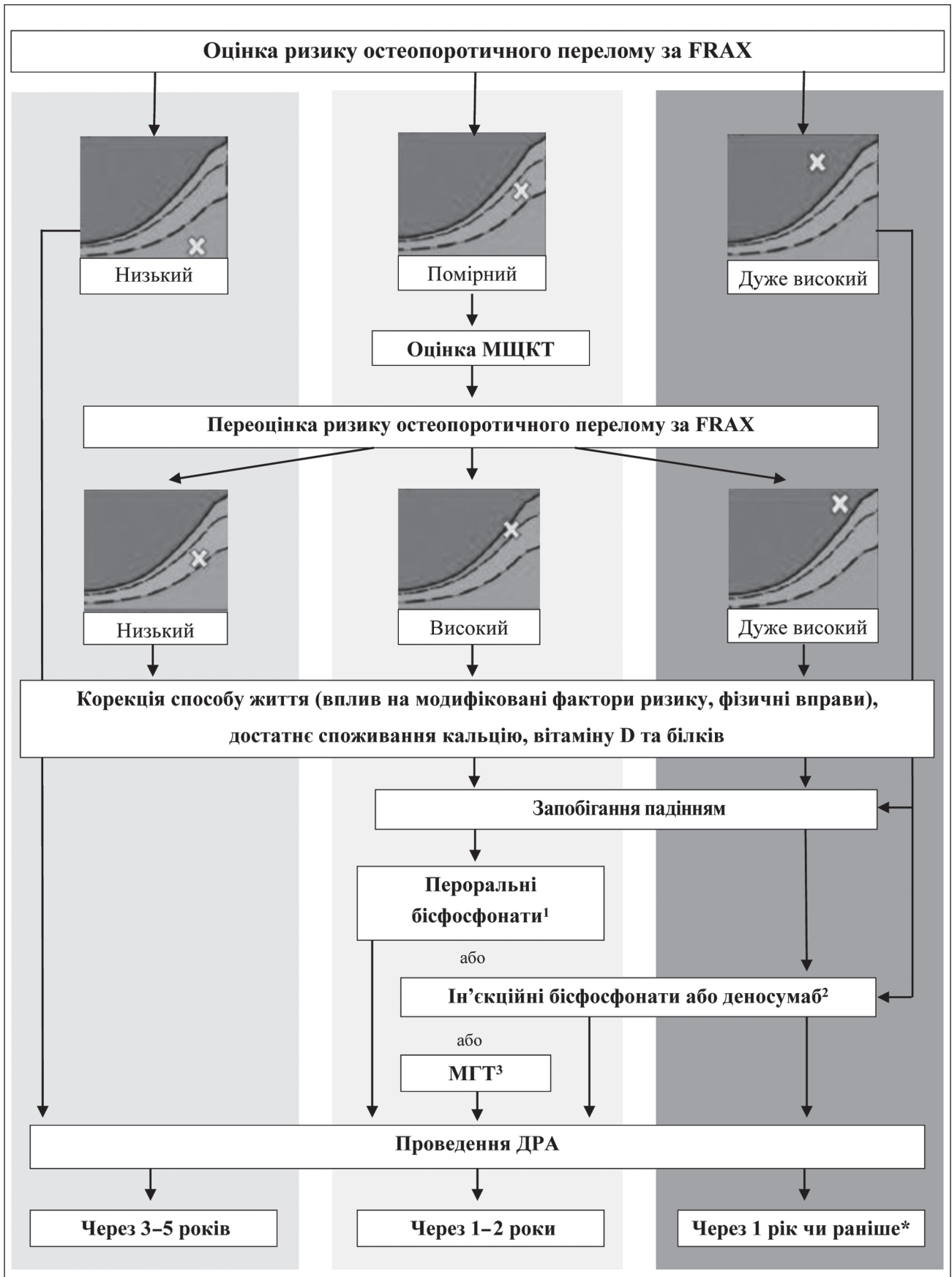


Рисунок 2. Алгоритм менеджменту ПМП ОП

Примітки: * — обґрунтовано думкою лікаря; ¹ — перша лінія терапії; ² — друга лінія терапії; ³ — третя лінія терапії.

2) можливо неадекватна відповідь — інцидент перелому або зниження МЩКТ більше ніж на 2 %;

3) адекватна відповідь — відсутність перелому та відсутність зниження МЩКТ більше ніж на 2 %.

Рішення про відміну антиостеопоротичного лікування повинно прийматися на основі комплексної оцінки стану хворого з аналізом ризику ОПП (за FRAX) та інших факторів ризику, показників МЩКТ, наявністю ОПП до ініціації терапії та на тлі її прийому.

В осіб з високим та дуже високим ризиком ОПП: 1) за оцінкою FRAX відповідно до української її версії; 2) із системним остеопорозом ($T \leq -2,5$ SD); 3) із переломом ПВСК чи хребця в анамнезі; 4) з низькотравматичним переломом на тлі антиостеопоротичного лікування (при підтвердженні прихильності до нього); 5) із захворюваннями та станами, які ведуть до втрати кісткової тканини (розвитку вторинного остеопорозу), при прийомі лікарських засобів, які негативно впливають на стан кісткової тканини (середні та високі дози глюкокортикоїдів тощо), — антиостеопоротична терапія повинна продовжуватися тривало з урахуванням ризиків та переваг.

Відміна терапії БФ призводить до негативної динаміки МЩКТ, збільшення темпів кісткового ремоделювання за даними БМКР та ризику ОПП через 2–3 роки при використанні алендронату [224, 225], через 1–2 роки при використанні ризедронату [226, 227] та ібандронату [228]. Деяко менша динаміка МЩКТ встановлена при відміні терапії золедронатом [229]. Натомість відміна демосумабу веде до швидкої й вираженої втрати МЩКТ та збільшення ризику ОПП [182, 230]. У зв'язку з відомою властивістю БФ накопичуватись у кістковій тканині після завершення прийому, їх застосування може бути перерване за умови досягнення ефекту лікування. На відміну від них використання інших стратегій антиостеопоротичного лікування (демосумаб, МГТ тощо) через так званий ефект відміни (*rebound effect*) [230] потребує призначення інших стратегій антиостеопоротичного лікування (зокрема, БФ), які можуть частково цей ефект зменшити [231–234].

Після завершення курсу антиостеопоротичного лікування за умови низького ризику ОПП і відсутності остеопорозу ($T \leq -2,5$ SD) за даними ДРА переоцінку ризику ОПП та оцінку МЩКТ слід проводити через 1–2 роки індивідуально. За умови необхідності продовження курсу лікування вибір препарату здійснюють з урахуванням ризику ОПП, показників МЩКТ, перелому перед та під час лікування, супутніх захворювань і станів, які ведуть до розвитку остеопорозу та його ускладнень.

Рекомендація 11. *Тривалість антиостеопоротичної терапії рекомендовано обґрунтовувати ризиком ОПП на початку та під час лікування, наявністю захворювань і станів з доведеним негативним впливом на кісткову тканину. Антиостеопоротична терапія може тривати до 5 років для пероральних БФ та 3 років для ін'єкційних БФ і деносумабу, хоча вона може*

бути продовжена за наявності високого ризику ОПП (сила рекомендації В, рівень узгодженості 97,8 %).

Рекомендація 12. *Після завершення курсу лікування деносумабом рекомендовано продовження терапії БФ (сила рекомендації А, рівень узгодженості 98,9 %).*

Рекомендація 13. *Зміни в терапії ПМП ОП та його ускладнень рекомендовано обґрунтовувати побічними ефектами лікарських стратегій, низькою прихильністю пацієнтів до антиостеопоротичного лікування, неефективністю обраної стратегії лікування чи досягненням ефекту лікування (сила рекомендації С, рівень узгодженості 98,9 %).*

Хірургічні методи лікування остеопоротичних переломів

У зв'язку з негативним впливом переломів ПВСК на показники виживання та якості життя хворих важливим методом є їх своєчасне оперативне лікування [235–237]. Сучасні систематичні огляди й метааналізи [237–240] свідчать про важливу роль хірургічних методів лікування, зокрема тотального ендопротезування кульшового суглоба, у зниженні показників летальності, відновленні функцій та збереженні якості життя хворих з переломами ПВСК.

Найбільш вживаними хірургічними методами лікування компресійних переломів тіл хребців є черезшкірна вертебропластика (ЧШ-ВП, яка полягає у введенні в тіло хребця кісткового цементу) та черезшкірна балонна кіфопластика (процедура, аналогічна до вертебропластики, але перед введенням кісткового цементу в ушкоджене тіло хребця вводять балон, який там розправляється).

На сьогодні позитивні результати ЧШ-ВП у лікуванні хворих з вертебральними переломами є непереконливими. Метааналіз РКД [241] не підтверджує її переваг порівняно з імітацією операції щодо зменшення больового синдрому, порушення працездатності та якості життя у хворих у гострому та підгострому періодах після переломів тіл хребців (*рівень доказовості I++*) при збільшенні частоти побічних реакцій. Опубліковані пізніше метааналізи РКД [242, 243] з аналізом дослідження *VAPOUR (Vertebroplasty for Acute Painful Osteoporotic fractures)* [244] продемонстрували, що ЧШ-ВП була ефективною лише у пацієнтів з ОПП тіл хребців у гострому періоді після перелому, які мали стійкий і виражений вертебральний больовий синдром. Нещодавній байєсівський метааналіз, проведений з метою ідентифікації оптимального хірургічного методу лікування вертебральних переломів (ЧШ-ВП, балонна кіфопластика та нехірургічні методи) [245], продемонстрував найбільшу ефективність ЧШ-ВП у зменшенні больового синдрому та поліпшенні якості життя хворих, балонної кіфопластики — у зниженні ризику повторних переломів на оперованому рівні хребта, а нехірургічних методів лікування — у зниженні ризику переломів суміжних тіл хребців.

Рекомендація 14. *Пацієнтам із переломом шийки стегнової кістки рекомендовано хірургічне лікування, перевагу слід надати ендопротезуванню кульшового суглоба (сила рекомендації А, рівень узгодженості 100 %).*

Рекомендація 15. *Питання про можливість хірургічного лікування остеопоротичних переломів тіл хребців рекомендовано розглянути при неефективному купіруванні стійкого вертебрального болювального синдрому за допомогою консервативних методів лікування. Рішення слід прийняти після детального ознайомлення пацієнта щодо ризиків та переваг оперативного лікування, перевагу слід надати ЧП-ВП (сила рекомендації А, рівень узгодженості 97,8 %).*

Висновки

Оновлені українські Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування ПМП ОП, розроблені на ґрунті ретельного аналізу й синтезу сучасних літературних даних щодо цього питання, містять розділи про діагностику та диференційну діагностику ПМП ОП, оцінку ризику остеопоротичних переломів, роль біохімічних маркерів кісткового ремоделювання у менеджменті ПМП ОП, сучасні стратегії антиостеопоротичного лікування. Рекомендації складаються з 15 основних положень, є важливим інструментом для менеджменту ПМП ОП і рекомендовані до використання у практичній охороні здоров'я лікарями різного фаху.

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів та будь-якої фінансової підтримки при створенні цих Рекомендацій. Їх публікація була схвалена президією Української асоціації остеопорозу, президією Наукового медичного товариства геронтологів і геріатрів України, вченою радою ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 6 від 07.08.2023). Робота експертної групи та переклад статті англійською мовою виконані за підтримки Української асоціації остеопорозу.

Подяки. Автори висловлюють подяку своєму колезі професору В.В. Поворознюку (22.10.1954 — 12.06.2021), який тривалий час був президентом Української асоціації остеопорозу, ініціатором численних наукових досліджень в Україні щодо проблеми, розробником перших українських рекомендацій щодо менеджменту остеопорозу.

Інформація про внесок кожного автора у підготовку статті. *Григор'єва Н.В.* — розробка концепції та дизайну Рекомендацій, літературний пошук, написання тексту, формулювання основних положень Рекомендацій і їх голосування, корекція тексту; *Коваленко В.М.* — розробка концепції, дизайну й основних положень Рекомендацій, їх голосування, корегування тексту; *Корж М.О.* — розробка концепції, дизайну й основних положень Рекомендацій, їх голосування, корегування тексту; *Татарчук Т.Ф.* — формулювання

основних положень Рекомендацій та їх голосування, корегування тексту; *Дедух Н.В.* — літературний пошук, написання тексту Рекомендацій, голосування їх положень, корегування тексту; *Страфун С.С.* — голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Дубоссарська З.М.* — голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Проценко Г.М.* — голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Калашніков А.В.* — літературний пошук, голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Мусієнко А.С.* — літературний пошук і написання тексту Рекомендацій, голосування їх положень, корегування тексту; *Реґеда С.І.* — літературний пошук, голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Єфіменко О.О.* — голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Чайківська Е.Ф.* — голосування положень Рекомендацій, корегування тексту.

References

1. International Osteoporosis Foundation. About Osteoporosis. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis>. Accessed: 2023 Aug 25.
2. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 Jun;94(6):646-50. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
3. WHO. Disorders of bone density and structure. In: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; Chapter XIII: Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue. M80-M85. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/M80>. Accessed: 2023 Aug 30.
4. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints.* 2018 Jun 14;6(2):122-127. doi: 10.1055/s-0038-1660790.
5. WHO. Menopause. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>. Accessed: 2023 Aug 30.
6. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas.* 1996 Mar;23(2):113-27. doi: 10.1016/0378-5122(95)00968-x.
7. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021 Jun 2;16(1):82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9.
8. Povoroznyuk VV, Dzerovich NI, Karasevska TA. Bone mineral density in Ukrainian women of different ages. *Diseases of the musculoskeletal system in people of different ages (selected lectures, reviews, articles); Vol 3.* Kyiv: 2014. pp. 38-48.
9. Verner IE, editor. *Statistical yearbook 2021.* Kyiv: State service of statistics of Ukraine; 2022. 447 p.
10. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, et al. Epidemiology of Hip Fractures in Two Regions of Ukraine. *J Osteoporos.* 2018 Jun 3;2018:7182873. doi: 10.1155/2018/7182873.
11. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, et al. Epidemiology of hip fracture and the development of FRAX in Ukraine. *Arch Osteoporos.* 2017 Dec;12(1):53. doi: 10.1007/s11657-017-0343-2.

12. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 20;2:16069. doi: 10.1038/nrdp.2016.69.
13. Bhatnagar A, Kekatpure AL. Postmenopausal Osteoporosis: A Literature Review. *Cureus*. 2022 Sep 20;14(9):e29367. doi: 10.7759/cureus.29367.
14. Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Jun;36(3):544-552. doi: 10.3803/EnM.2021.301.
15. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
16. Kovalenko VM, Povoroznyuk VV, Bortkevich OP and others. Guidance for diagnostic, prevention and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2009;(3):23-39.
17. World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd ed. Switzerland: World Health Organization; 2014. 167 p.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
19. Varyvonchik DV, Hoyda NG, Horbenko GV, et al., authors; Ross G, Novichkova O, editors. Guide for developers of clinical recommendations/medical standards. Kyiv: NICARE; 2006. 166 p.
20. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al.; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health-care. *CMAJ* 2010;182:E839-842.
21. ISDC. 2019 ISCD Official Positions. Adults. Available from: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions>. Accessed: 2023 Aug 30.
22. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008 Mar;42(3):467-75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001.
23. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(4):527-34. doi: 10.1007/s00198-005-0014-9.
24. Leslie WD, Lix LM, Tsang JF, Caetano PA; Manitoba Bone Density Program. Single-site vs multisite bone density measurement for fracture prediction. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13-27;167(15):1641-7. doi: 10.1001/archinte.167.15.1641.
25. Osteopenia: International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th Revision, v2023-01. Available from: <https://www.findacode.com/icd-11/block-611604654.html>. Accessed: 2023 Aug 30.
26. Kendler DL, Compston J, Carey JJ, Wu CH, Ibrahim A, Lewiecki EM. Repeating Measurement of Bone Mineral Density when Monitoring with Dual-energy X-ray Absorptiometry: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom*. 2019 Oct-Dec;22(4):489-500. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.010.
27. Borges JLC, Sousa da Silva M, Ward RJ, Diemer KM, Yeap SS, Lewiecki EM. Repeating Vertebral Fracture Assessment: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom*. 2019 Oct-Dec;22(4):484-488. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.005.
28. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996 May 18;312(7041):1254-9. doi: 10.1136/bmj.312.7041.1254.
29. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1185-94. doi: 10.1359/JBMR.050304.
30. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2815-22. doi: 10.1001/jama.286.22.2815.
31. Eriksen EF. Treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Sep;13(3):209-23. doi: 10.1007/s1154-011-9187-z.
32. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al.; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
33. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
34. Salari N, Darvishi N, Bartina Y, et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021 Nov 13;16(1):669. doi: 10.1186/s13018-021-02821-8.
35. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem*. 2019;91:453-476. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_16.
36. Boussein ML, Eastell R, Lui LY, et al.; FNHI Bone Quality Project. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res*. 2019 Apr;34(4):632-642. doi: 10.1002/jbmr.3641.
37. Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JE, Karlsson MK. Low BMD is an independent predictor of fracture and early menopause of mortality in post-menopausal women--a 34-year prospective study. *Maturitas*. 2013 Apr;74(4):341-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.01.002.
38. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Aug;35(2):375-82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.
39. Johnson NA, Stirling ER, Divall P, Thompson JR, Ullah AS, Dias JJ. Risk of hip fracture following a wrist fracture--A meta-analysis. *Injury*. 2017 Feb;48(2):399-405. doi: 10.1016/j.injury.2016.11.002.
40. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004 Nov;35(5):1029-37. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.017.

41. De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8. doi: 10.1007/s00198-005-1863-y.
42. Kaze AD, Rosen HN, Paik JM. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2018 Jan;29(1):31-39. doi: 10.1007/s00198-017-4294-7.
43. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Feb;16(2):155-62. doi: 10.1007/s00198-004-1640-3.
44. Shen GS, Li Y, Zhao G, et al. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury.* 2015 Jul;46(7):1333-40. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.008.
45. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005 Jul;16(7):737-42. doi: 10.1007/s00198-004-1734-y.
46. Asoudeh F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmaillzadeh A. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies on the association between alcohol intake and risk of fracture. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(20):5623-5637. doi: 10.1080/10408398.2021.1888691.
47. Ke Y, Hu H, Zhang J, et al. Alcohol Consumption and Risk of Fractures: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr.* 2023 Jul;14(4):599-611. doi: 10.1016/j.advnut.2023.03.008.
48. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, et al. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Apr 1;197:197-202. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025.
49. Zhou J, Liu B, Qin MZ, Liu JP. Fall Prevention and Anti-Osteoporosis in Osteopenia Patients of 80 Years of Age and Older: A Randomized Controlled Study. *Orthop Surg.* 2020 Jun;12(3):890-899. doi: 10.1111/os.12701.
50. Anagnostis P, Siolos P, Gkekas NK, et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2019 Feb;63(2):213-224. doi: 10.1007/s12020-018-1746-6.
51. Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(36):e6983. doi: 10.1097/MD.0000000000006983.
52. Chen B, Cheng G, Wang H, Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(45):e5262. doi: 10.1097/MD.0000000000005262.
53. Jin S, Hsieh E, Peng L, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018 Jun;29(6):1263-1275. doi: 10.1007/s00198-018-4473-1.
54. Napoli N, Conte C. Bone fragility in type 1 diabetes: new insights and future steps. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jul;10(7):475-476. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00137-1.
55. Starup-Linde J, Hygum K, Harsluf T, Langdahl B. Type 1 Diabetes and Bone Fragility: Links and Risks. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Dec 3;12:2539-2547. doi: 10.2147/DMSO.S191091.
56. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res.* 2012 Nov;27(11):2231-7. doi: 10.1002/jbmr.1759. Epub 2012 Sep 28. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2017 Nov;32(11):2319.
57. De Araújo IM, Moreira MLM, de Paula FJA. Diabetes and bone. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):633-641. doi: 10.20945/2359-3997000000552.
58. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med.* 2020 Apr 6;9(4):1034. doi: 10.3390/jcm9041034.
59. Arvind C, Ragul B, Sudha M. Prevalence of premenopausal osteoporosis in hypothyroid patients. *Int J Adv Med.* 2020;7(3):431-434. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20200653.
60. Lewandowski K, Kaniewska M, Więcek M, et al. Risk Factors for Osteoporosis among Patients with Inflammatory Bowel Disease-Do We Already Know Everything? *Nutrients.* 2023 Feb 24;15(5):1151. doi: 10.3390/nu15051151.
61. van Bodegraven AA, Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):637-646. doi: 10.1007/s00198-019-05234-w.
62. Rolvien T, Stürznickel J, Schmidt FN, et al. Comparison of Bone Microarchitecture Between Adult Osteogenesis Imperfecta and Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2018 Nov;103(5):512-521. doi: 10.1007/s00223-018-0447-8.
63. Steinman J, Shibli-Rahhal A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis: Pathophysiology and Treatment. *J Bone Metab.* 2019 Aug;26(3):133-143. doi: 10.11005/jbm.2019.26.3.133.
64. Batteux B, Bennis Y, Bodeau S, et al. Associations between osteoporosis and drug exposure: A post-marketing study of the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®). *Bone.* 2021 Dec;153:116137. doi: 10.1016/j.bone.2021.116137.
65. Mortensen SJ, Mohamadi A, Wright CL, et al. Medications as a Risk Factor for Fragility Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jul;107(1):1-9. doi: 10.1007/s00223-020-00688-1.
66. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134.
67. Li L, Bensing S, Falhammar H. Rate of fracture in patients with glucocorticoid replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2021 Oct;74(1):29-37. doi: 10.1007/s12020-021-02723-z.
68. Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, Blanco P, Wilson AM. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015 Nov 24;5(11):e008554. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008554.
69. Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 14;12:735824. doi: 10.3389/fendo.2021.735824.

70. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Sep;33(6). doi: 10.1002/dmrr.2903.
71. Chai S, Liu F, Yang Z, et al. Risk of Fracture With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, or Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis Combining 177 Randomized Controlled Trials With a Median Follow-Up of 26 weeks. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 1;13:825417. doi: 10.3389/fphar.2022.825417.
72. Mercurio M, de Filippis R, Spina G, et al. The use of antidepressants is linked to bone loss: A systematic review and metanalysis. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022 Oct 13;14(6):38564. doi: 10.52965/001c.38564.
73. Azimi Manavi B, Stuart AL, Pasco JA, et al. Use of antipsychotic medication and its relationship with bone mineral density: A population-based study of men and women. *Front Psychiatry*. 2023 Jan 5;13:1004366. doi: 10.3389/fpsy.2022.1004366.
74. Handa K, Kiyohara S, Yamakawa T, et al. Bone loss caused by dopaminergic degeneration and levodopa treatment in Parkinson's disease model mice. *Sci Rep*. 2019 Sep 24;9(1):13768. doi: 10.1038/s41598-019-50336-4.
75. Köhler-Forsberg O, Rohde C, Nierenberg AA, Østergaard SD. Association of lithium treatment with the risk of osteoporosis in patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2022 May 1;79(5):454-463. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2022.0337.
76. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Li YJ. Association between benzodiazepines use and risk of hip fracture in the elderly people: A meta-analysis of observational studies. *Joint Bone Spine*. 2020 May;87(3):241-249. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.11.003.
77. da Maia TF, de Camargo BG, Pereira ME, de Oliveira CS, Guiloski IC. Increased Risk of Fractures and Use of Proton Pump Inhibitors in Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 19;19(20):13501. doi: 10.3390/ijerph192013501.
78. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018 Oct 31;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0.
79. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Kanis J, McCloskey E, Johansson H. Ukrainian Version of FRAX: from creation to validation. *Pain, Joints, Spine*. 2021;(3):5-14. doi: 10.22141/2224-1507.3.23.2016.85000.
80. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Johansson H, et al. FRAX-Based Intervention Thresholds for Osteoporosis Treatment in Ukraine. *J Osteoporos*. 2021 Jun 10;2021:2043479. doi: 10.1155/2021/2043479.
81. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):301-8. doi: 10.1002/jbmr.556.
82. Grygorieva N, Musiienko A, Zaverukha N, Bystrytska M, Povoroznyuk R. Bone mineral density and probability of osteoporotic fractures in women with type ii diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2022;75(12):2920-2925. doi: 10.36740/WLek202212105.
83. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Estimation of fracture risk by the FRAX tool in patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year longitudinal validation study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Feb 9;14:1759720X221074451. doi: 10.1177/1759720X221074451.
84. Kwok WS, Chung HY. Review Article on the Relationship between Spondyloarthritis and Osteoporosis. *Journal of Clinical Rheumatology and Immunology*. 2022;22(2):54-58. doi: 10.1142/S2661341722300117.
85. Mok CC, Ho LY, Tse SM, et al. POS0171 Underestimation Of The Fracture Risk By The Frax Formula In Chronic Glucocorticoid Users: A 10-Year Longitudinal Validation Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:298. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3400.
86. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
87. El Miedany Y. FRAX: re-adjust or re-think. *Arch Osteoporos*. 2020 Sep 28;15(1):150. doi: 10.1007/s11657-020-00827-z.
88. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Orlyk TV, Nyshkumai OI, Dzerovich NI, Balatskaya NI. Osteoporosis in the practice of an internist. *Kyiv*; 2014; 198 p.
89. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Dedukh NV, eds. Secondary osteoporosis: a monograph. *Kropyvnytskyi: Polium*; 2021. 528 p.
90. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev*. 2023 May 8;44(3):417-473. doi: 10.1210/endo/bnac031.
91. Fisher A, Fisher L, Srikusalanukul W, Smith PN. Bone Turnover Status: Classification Model and Clinical Implications. *Int J Med Sci*. 2018 Feb 1;15(4):323-338. doi: 10.7150/ijms.22747.
92. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther*. 2019 Oct;36(10):2811-2824. doi: 10.1007/s12325-019-01063-9.
93. Eastell R, Pigott T, Gossiel F, Naylor KE, Walsh JS, Peel NFA. Diagnosis of endocrine disease: Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur J Endocrinol*. 2018 Jan;178(1):R19-R31. doi: 10.1530/EJE-17-0585.
94. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):908-923. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30184-5.
95. Johansson H, Odén A, Kanis JA, et al.; IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2014 May;94(5):560-7. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y.
96. Garnerio P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women:

the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996 Oct;11(10):1531-8. doi: 10.1002/jbmr.5650111021.

97. Naylor KE, McCloskey EV, Jacques RM, et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019 Apr;30(4):917-922. doi: 10.1007/s00198-018-04823-5.

98. Hong L, Liu D, Wu F, Wang M, Cen Y, Ma L. Correlation between Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Patients Undergoing Long-Term Anti-Osteoporosis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Applied Sciences.* 2020;10(3):832. doi: 10.3390/app10030832.

99. Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K, Garnero P, Obrant KJ. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J Bone Miner Res.* 2007 Aug;22(8):1155-64. doi: 10.1359/jbmr.070505.

100. Pan C, Liu X, Li T, Wang G, Sun J. Kinetic of bone turnover markers after osteoporotic vertebral compression fractures in postmenopausal female. *J Orthop Surg Res.* 2018 Dec 7;13(1):314. doi: 10.1186/s13018-018-1025-5.

101. Johansson H, Odén A, Kanis JA et al.; IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2014 May;94(5):560-7. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y.

102. Silva BC, Leslie WD, Resch H et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014 Mar;29(3):518-30. doi: 10.1002/jbmr.2176.

103. Povorozniuk V, Dzerovych N, Hans D. Trabecular bone score in clinical practice (review). *Orthopaedics traumatology and prosthetics.* 2015;(2);126-136. doi: 10.15674/0030-598720152126-136.

104. Kaloudis E-Th. Trabecular bone score for the evaluation of fracture risk: A literature review. *JRPMS.* 2022;6(4):121-127. doi: 10.22540/JRPMS-06-121.

105. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016 May;31(5):940-8. doi: 10.1002/jbmr.2734.

106. Grygorieva NV, Zubach OB. Peculiarities of the geometry of the proximal part of the femur as an independent risk factor for its fractures (literature review). *Problems of osteology.* 2015;18(4):3-11.

107. Grygorieva NV, Povoroznyuk VV, Povoroznyuk VasV, Zubach OB. Reference indices of hip structural analysis in Ukrainian women. *Pain, Joints, Spine.* 2017;7(4):152-160. doi: 10.22141/2224-1507.7.4.2017.121226.

108. Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgado-Rodríguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2006 Jul;21(7):1126-35. doi: 10.1359/jbmr.060417.

109. Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an

updated meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):143-53. doi: 10.1007/s00198-011-1817-5.

110. McCloskey EV, Kanis JA, Odén A, et al. Predictive ability of heel quantitative ultrasound for incident fractures: an individual-level meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015 Jul;26(7):1979-87. doi: 10.1007/s00198-015-3072-7.

111. Escobio-Prieto I, Blanco-Díaz M, Pinero-Pinto E, Rodriguez-Rodriguez AM, Ruiz-Dorantes FJ, Albornoz-Cabello M. Quantitative Ultrasound and Bone Health in Elderly People, a Systematic Review. *Biomedicines.* 2023 Apr 13;11(4):1175. doi: 10.3390/biomedicines11041175.

112. Mortensen SJ, Beeram I, Florance J, et al. Modifiable lifestyle factors associated with fragility hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2021 Sep;39(5):893-902. doi: 10.1007/s00774-021-01230-5.

113. Clemson L, Stark S, Pighills AC, et al. Environmental interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Mar 10;3(3):CD013258. doi: 10.1002/14651858.CD013258.pub2.

114. Grygorieva N, Dedukh N, Parubets M, Bys-trytska M. Disuse (post-mobilization) osteoporosis: literature review and clinical case series. *Pain, Joints, Spine.* 2022;12(3):94-107. doi: 10.22141/pjs.12.3.2022.335.

115. Kast S, Shojaa M, Kohl M, et al. Effects of different exercise intensity on bone mineral density in adults: a comparative systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022 Aug;33(8):1643-1657. doi: 10.1007/s00198-022-06329-7.

116. Shojaa M, von Stengel S, Kohl M, Schoene D, Kemmler W. Effects of dynamic resistance exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on exercise parameters. *Osteoporos Int.* 2020 Aug;31(8):1427-1444. doi: 10.1007/s00198-020-05441-w.

117. Schinzel E, Kast S, Kohl M, et al. The effect of aquatic exercise on bone mineral density in older adults. A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2023 Mar 13;14:1135663. doi: 10.3389/fphys.2023.1135663.

118. Sanchez-Trigo H, Rittweger J, Sacudo B. Effects of non-supervised exercise interventions on bone mineral density in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022 Jul;33(7):1415-1427. doi: 10.1007/s00198-022-06357-3.

119. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.

120. Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013 Jul;24(7):1937-50. doi: 10.1007/s00198-012-2248-7.

121. Hoffmann I, Kohl M, von Stengel S, et al. Exercise and the prevention of major osteoporotic fractures in adults: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on intensity progression and study duration. *Osteoporos Int.* 2023 Jan;34(1):15-28. doi: 10.1007/s00198-022-06592-8.

122. Hoffmann I, Shojaa M, Kohl M, et al. Exercise Reduces the Number of Overall and Major Osteoporotic

Fractures in Adults. Does Supervision Make a Difference? Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2022 Nov;37(11):2132-2148. doi: 10.1002/jbmr.4683.

123. Gibbs JC, MacIntyre NJ, Ponzano M, et al. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 5;7(7):CD008618. doi: 10.1002/14651858.CD008618.pub3.

124. Pantouvaki A, Patelarou E, Kastanis G, Alpantaki K, Sfakianakis MZ. The effect of an exercise-based rehabilitation programme in functional recovery and prevention of secondary falls after a hip fracture in older adults: A systematic review. *J Frailty Sarcopenia Falls.* 2023 Jun 1;8(2):118-126. doi: 10.22540/JFSF-08-118.

125. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 31;1(1):CD012424. doi: 10.1002/14651858.CD012424.pub2.

126. El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, Dargent-Molina P. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013 Oct 29;347:f6234. doi: 10.1136/bmj.f6234.

127. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;2012(9):CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.

128. Lomas-Vega R, Obrero-Gaitón E, Molina-Ortega FJ, Del-Pino-Casado R. Tai Chi for Risk of Falls. A Meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Sep;65(9):2037-2043. doi: 10.1111/jgs.15008.

129. Huang ZG, Feng YH, Li YH, Lv CS. Systematic review and meta-analysis: Tai Chi for preventing falls in older adults. *BMJ Open.* 2017 Feb 6;7(2):e013661. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013661.

130. Alin CK, Frisendahl N, Kronhed AG, Salminen H. Experiences of using an activating spinal orthosis in women with osteoporosis and back pain in primary care. *Arch Osteoporos.* 2020 Oct 29;15(1):171. doi: 10.1007/s11657-020-00754-z.

131. Kaijser Alin C, Uzunel E, Grahn Kronhed AC, Alinaghizadeh H, Salminen H. Effect of treatment on back pain and back extensor strength with a spinal orthosis in older women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos.* 2019 Jan 9;14(1):5. doi: 10.1007/s11657-018-0555-0.

132. Jacobs E, Senden R, McCrum C, van Rhijn LW, Meijer K, Willems PC. Effect of a semirigid thoracolumbar orthosis on gait and sagittal alignment in patients with an osteoporotic vertebral compression fracture. *Clin Interv Aging.* 2019 Apr 11;14:671-680. doi: 10.2147/CIA.S199853.

133. Sánchez-Pinto-Pinto B, Romero-Morales C, López-López D, de-Labra C, García-Pérez-de-Sevilla G. Efficacy of Bracing on Thoracic Kyphotic Angle and Functionality in Women with Osteoporosis: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022 May 24;58(6):693. doi: 10.3390/medicina58060693.

134. Kweh BTS, Lee HQ, Tan T, et al. Role of Spinal Orthoses in Osteoporotic Vertebral Fractures of the Elderly Population (Age 60 Years or Older): Systematic Review. *Global Spine J.* 2021 Jul;11(6):975-987. doi: 10.1177/2192568220948036.

135. Pieroh P, Spiegl UJA, Völker A, et al.; Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma. Spinal Orthoses in the Treatment of Osteoporotic Thoracolumbar Vertebral Fractures in the Elderly: A Systematic Review With Quantitative Quality Assessment. *Global Spine J.* 2023 Apr;13(1_suppl):59S-72S. doi: 10.1177/21925682221130048.

136. Jin YZ, Lee JH. Effect of Brace to Osteoporotic Vertebral Fracture: a Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2016 Oct;31(10):1641-9. doi: 10.3346/jkms.2016.31.10.1641.

137. Furrer PR, Hodel S, Wanivenhaus F, Grubhofer F, Farshad M. Compliance with wearing a thoracolumbar orthosis in nonoperative treatment of osteoporotic vertebral fractures: a prospective sensor-controlled study. *Spine J.* 2023 Mar;23(3):433-439. doi: 10.1016/j.spinee.2022.11.009.

138. Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 31;(3):CD001255. doi: 10.1002/14651858.CD001255.pub5.

139. Webster J, Rycroft CE, Greenwood DC, Cade JE. Dietary risk factors for hip fracture in adults: An umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2021 Nov 10;16(11):e0259144. doi: 10.1371/journal.pone.0259144.

140. Order of the Ministry of Health of Ukraine No 1073 dated September 3, 2017. On the approval of the norms of physiological needs of the population of Ukraine in basic food substances and energy. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>. Accessed: 2023 31 Aug.

141. Grygorieva N, Povoroznyuk V, Romanenko M, Synieok L. Calcium intake in an adult Ukrainian population. *Arch Osteoporos.* 2020 Feb 23;15(1):23. doi: 10.1007/s11657-020-0712-0.

142. Grygorieva N, Solonenko T, Musiienko A. Vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic and war in Ukraine. *Pain, Joints, Spine.* 2023;13(1):7-14. doi: 10.22141/pjs.13.1.2023.352.

143. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement. *Pain, Joints, Spine.* 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.

144. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015 Sep 29;351:h4183. doi: 10.1136/bmj.h4183.

145. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ.* 2015 Sep 29;351:h4580. doi: 10.1136/bmj.h4580.

146. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lan-*

cet Diabetes Endocrinol. 2018 Nov;6(11):847-858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1.

147. Kong SH, Jang HN, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Fractures and Falls According to Dosage and Interval: A Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Apr;37(2):344-358. doi: 10.3803/EnM.2021.1374.

148. Thanapluetiwigong S, Chewcharat A, Takkavata-karn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 21;99(34):e21506. doi: 10.1097/MD.00000000000021506.

149. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Dec 2;2(12):e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.

150. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017 Dec 26;318(24):2466-2482. doi: 10.1001/jama.2017.19344.

151. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 14;2014(4):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.

152. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5. Epub 2015 Oct 28. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2016 Aug;27(8):2643-6.

153. Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2020 Dec 1;11(12):10817-10827. doi: 10.1039/d0fo00787k.

154. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012 Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7.

155. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, et al. Efficacy of denosumab co-administered with vitamin D and Ca by baseline vitamin D status. *J Bone Miner Metab*. 2020 Nov;38(6):848-858. doi: 10.1007/s00774-020-01119-9.

156. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Dec 18;15:15-22. doi: 10.2147/TCRM.S182858.

157. Lu K, Shi Q, Gong YQ, Li C. Association between vitamin D and zoledronate-induced acute-phase response fever risk in osteoporotic patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 10;13:991913. doi: 10.3389/fendo.2022.991913.

158. Shams-White MM, Chung M, Du M, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jun;105(6):1528-1543. doi: 10.3945/ajcn.116.145110.

159. Wu AM, Sun XL, Lv QB, et al. The relationship between dietary protein consumption and risk of fracture: a subgroup and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 2015 Mar 16;5:9151. doi: 10.1038/srep09151.

160. Wallace TC, Frankenfeld CL. Dietary Protein Intake above the Current RDA and Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr*. 2017 Aug;36(6):481-496. doi: 10.1080/07315724.2017.1322924.

161. Rizzoli R, Biver E, Bonjour JP, et al. Benefits and safety of dietary protein for bone health-an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2018 Sep;29(9):1933-1948. doi: 10.1007/s00198-018-4534-5.

162. Amin U, McPartland A, O'Sullivan M, Silke C. An overview of the management of osteoporosis in the aging female population. *Womens Health (Lond)*. 2023 Jan-Dec;19:17455057231176655. doi: 10.1177/17455057231176655.

163. Rogers MJ, Mönkkönen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. 2020 Oct;139:115493. doi: 10.1016/j.bone.2020.115493.

164. Compston J. Practical guidance for the use of bisphosphonates in osteoporosis. *Bone*. 2020 Jul;136:115330. doi: 10.1016/j.bone.2020.115330.

165. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD001155. doi: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.

166. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004523. doi: 10.1002/14651858.CD004523.pub3.

167. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004 Oct;15(10):792-8. doi: 10.1007/s00198-004-1602-9.

168. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al.; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1241-9. doi: 10.1359/JBMR.040325.

169. Inderjeeth C, Glendenning P, Ratnagopal S, Inderjeeth D, Ondhia C. Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Womens Health*. 2015;7:7-17. doi: 10.2147/IJWH.S73944.

170. Nakamura T, Ito M, Hashimoto J, et al.; MOVEST Study Group. Clinical efficacy and safety of monthly oral ibandronate 100 mg versus monthly intravenous ibandronate 1 mg in Japanese patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2015 Nov;26(11):2685-93. doi: 10.1007/s00198-015-3175-1.
171. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, Walsh JS, Eastell R. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int.* 2014 Dec;25(12):2729-41. doi: 10.1007/s00198-014-2817-z.
172. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
173. Lyles KW, Colyn-Emeric CS, Magaziner JS, et al.; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1799-809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
174. Singh M, Gonegandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *J Maxillofac Oral Surg.* 2020 Jun;19(2):162-167. doi: 10.1007/s12663-019-01211-2.
175. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al.; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
176. Larsen MS, Schmal H. The enigma of atypical femoral fractures: A summary of current knowledge. *EFORT Open Rev.* 2018 Sep 12;3(9):494-500. doi: 10.1302/2058-5241.3.170070.
177. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):1-23. doi: 10.1002/jbmr.1998.
178. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2013 Aug;28(8):1729-37. doi: 10.1002/jbmr.1893.
179. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O, Peter JU. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jul 12;7(7):CD012432. doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub3. PMID: 35866376; PMCID: PMC9309005.
180. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1914.
181. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
182. Cosman F, Huang S, McDermott M, Cummings SR. Multiple Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: FREEDOM and FREEDOM Extension Trials Additional Post Hoc Analyses. *J Bone Miner Res.* 2022 Nov;37(11):2112-2120. doi: 10.1002/jbmr.4705.
183. Chapurlat R. Effects and management of denosumab discontinuation. *Joint Bone Spine.* 2018 Oct;85(5):515-517. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.013.
184. Guacabens N, Moro-Blvarez MJ, Casado E, et al.; SEIOMM Working Group. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine.* 2019 Jun;64(3):441-455. doi: 10.1007/s12020-019-01919-8.
185. De Villiers TJ, Tatarchuk TF, Avramenko NV et al. National consensus on the management of menopausal patients. *Reproductive endocrinology.* 2016;1(27):8-25. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.8-25.
186. Tatarchuk TF, Anikusko MF, Bulavenko OV and others. Clinical guideline based on evidence: Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period. 2022. Available from: <https://repo.dma.dp.ua/7804>. Accessed: 2023 30 Aug.
187. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 17;1(1):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.
188. Stepan JJ, Hruskova H, Kverka M. Update on Menopausal Hormone Therapy for Fracture Prevention. *Curr Osteoporos Rep.* 2019 Dec;17(6):465-473. doi: 10.1007/s11914-019-00549-3.
189. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021 Aug 2;18(8):e1003731. doi: 10.1371/journal.pmed.1003731.
190. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2001;2:7. doi: 10.1186/1471-2474-2-7.
191. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001 Jun 13;285(22):2891-7. doi: 10.1001/jama.285.22.2891.
192. Zhu Linlin, Jiang Xinyan MS, Sun Yuhong, Shu Wenhuan. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 23(4):p 461-470, April 2016. doi: 10.1097/GME.0000000000000519.
193. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 May 21;289(19):2525-33. doi: 10.1001/jama.289.19.2525.
194. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study.

- Menopause. 2003 Sep-Oct;10(5):412-9. doi: 10.1097/01.GME.0000086467.82759.DA.
195. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1729-38. doi: 10.1001/jama.290.13.1729.
196. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA*. 1996 Nov 6;276(17):1389-96.
197. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas*. 2004 Aug 30;48 Suppl. 1:S30-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.02.012.
198. Castrejón-Delgado L, Castelán-Martínez OD, Clark P, Garduño-Espinosa J, Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA. Effect of Tibolone on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology (Basel)*. 2021 Mar 10;10(3):211. doi: 10.3390/biology10030211.
199. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al.; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743.
200. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 12;10:CD008536.
201. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1623-1630. doi: 10.1210/jc.2019-00192.
202. Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int*. 2023 Jun;112(6):631-646. doi: 10.1007/s00223-023-01078-z.
203. Davis S, Simpson E, Hamilton J, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020 Jun;24(29):1-314. doi: 10.3310/hta24290.
204. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess*. 2005 Jun;9(22):1-160. doi: 10.3310/hta9220.
205. Albert SG, Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2017 Jul;23(7):841-856. doi: 10.4158/EP161678.RA.
206. Tan EH, Robinson DE, Jödicke AM, et al. Drug utilization analysis of osteoporosis medications in seven European electronic health databases. *Osteoporos Int*. 2023 Jul 12. doi: 10.1007/s00198-023-06837-0. Epub ahead of print.
207. Compston JE, Drake MT. Defining Very High Fracture Risk: Is FRAX Fit for Purpose? *J Bone Miner Res*. 2020 Aug;35(8):1399-1403. doi: 10.1002/jbmr.4134.
208. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
209. Curtis EM, Reginster JY, Al-Daghri N, et al. Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Apr;34(4):695-714. doi: 10.1007/s40520-022-02100-4.
210. National Osteoporosis Guideline Group-UK. NOGG 2021: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Available from: <https://www.nogg.org.uk/full-guideline>. Accessed: 2023, 31 Aug.
211. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines: A report for the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). *Osteoporos Int*. 2021 Oct;32(10):1951-1960. doi: 10.1007/s00198-021-05942-2.
212. Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVO). *Swiss Med Wkly*. 2020 Sep 29;150:w20352. doi: 10.4414/sm.w.2020.20352.
213. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022 Apr 5;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5. Erratum in: *Arch Osteoporos*. 2022 May 19;17(1):80.
214. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2021. (SIGN publication no. 142). Available from: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures>. Accessed: 2023, 30 Aug.
215. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048.
216. Cooper C, Javaid K, Elliot M et al. UK consensus guideline on the management of patients at low, high, and very high risk of osteoporotic fracture. Guidelines, 2020. Available from: <https://www.medscape.co.uk/viewarticle/osteoporosis-assessing-and-managing-patients-low-high-and-2022a10017c9>. Accessed: 2023, 30 Aug.
217. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res*. 2018 Jul;33(7):1219-1226. doi: 10.1002/jbmr.3427.
218. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women

with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.

219. Kendler DL, Marin F, Zerbinì CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.

220. Foessl I, Dimai HP, Obermayer-Pietsch B. Long-term and sequential treatment for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Jul 18. doi: 10.1038/s41574-023-00866-9. Epub ahead of print.

221. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708.

222. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO. *Swiss Med Wkly*. 2017 Aug 16;147:w14484. doi: 10.4414/smw.2017.14484.

223. Díez-Pérez A, González-Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int*. 2008 Nov;19(11):1511-6. doi: 10.1007/s00198-008-0659-2.

224. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al.; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.

225. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al., Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the fracture intervention trial long-term extension. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1259-69. doi: 10.1359/JBMR.040326.

226. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int*. 2008 Mar;19(3):365-72. doi: 10.1007/s00198-007-0460-7.

227. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3367-73. doi: 10.1210/jc.2011-0412.

228. Ravn P, Christensen JO, Baumann M, Clemmesen B. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone*. 1998 May;22(5):559-64. doi: 10.1016/s8756-3282(98)00044-1.

229. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494.

230. Tay WL, Tay D. Discontinuing Denosumab: Can It Be Done Safely? A Review of the Literature. *Endocri-*

nol Metab (Seoul). 2022 Apr;37(2):183-194. doi: 10.3803/EnM.2021.1369.

231. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone Loss After Denosumab: Only Partial Protection with Zoledronate. *Calcif Tissue Int*. 2017 Oct;101(4):371-374. doi: 10.1007/s00223-017-0288-x.

232. Kondo H, Okimoto N, Yoshioka T, et al. Zoledronic acid sequential therapy could avoid disadvantages due to the discontinuation of less than 3-year denosumab treatment. *J Bone Miner Metab*. 2020 Nov;38(6):894-902. doi: 10.1007/s00774-020-01126-w.

233. Sølling AS, Tsourdi E, Harsløf T, Langdahl BL. Denosumab Discontinuation. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Feb;21(1):95-103. doi: 10.1007/s11914-022-00771-6.

234. Chandran M. The why and how of sequential and combination therapy in osteoporosis. A review of the current evidence. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):724-738. doi: 10.20945/2359-3997000000564.

235. Kalashnikov A, Lazarenko Y, Kalashnikov O. Proximal Femoral Fractures: Structure, Factors of Occurrence, and Treatment Principles (Literature Review). *Terra Orthopaedica*, 2022;2(113):80-85. doi: 10.37647/0132-2486-2022-113-2-80-85.

236. Zubach O, Grygorieva N, Povoroznyuk V. 10-year mortality in patients after hip fractures. *Georgian Med News*. 2021 Jan;(310):19-23. Russian.

237. Kalashnikov A, Lazarenko Y, Kalashnikov O. Proximal femoral fractures: social significance and surgical treatment (review). *Trauma*. 2023;24(1):79-85. doi: 10.22141/1608-1706.1.24.2023.936.

238. Tang X, Wang D, Liu Y, et al. The comparison between total hip arthroplasty and hemiarthroplasty in patients with femoral neck fractures: a systematic review and meta-analysis based on 25 randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2020 Dec 10;15(1):596. doi: 10.1186/s13018-020-02122-6.

239. Shan L, Shan B, Graham D, Saxena A. Total hip replacement: a systematic review and meta-analysis on mid-term quality of life. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):389-406. doi: 10.1016/j.joca.2013.12.006.

240. Li X, Luo J. Hemiarthroplasty compared to total hip arthroplasty for the treatment of femoral neck fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021 Mar 3;16(1):172. doi: 10.1186/s13018-020-02186-4.

241. Buchbinder R, Johnston RV, Rischin KJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 6;11(11):CD006349. doi: 10.1002/14651858.CD006349.pub4.

242. Lou S, Shi X, Zhang X, Lyu H, Li Z, Wang Y. Percutaneous vertebroplasty versus non-operative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2019 Dec;30(12):2369-2380. doi: 10.1007/s00198-019-05101-8.

243. Clark W, Diamond T. Early Vertebroplasty for Severely Painful Acute Osteoporotic Compression Fractures: A Critical Review of the Literature. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2023 Jan 18. doi: 10.1007/s00270-022-03348-z.

244. Clark W, Bird P, Gonski P, et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Oct 1;388(10052):1408-1416. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31341-1.

245. Zhu RS, Kan SL, Ning GZ, et al. Which is the best treatment of osteoporotic vertebral compression frac-

tures: balloon kyphoplasty, percutaneous vertebroplasty, or non-surgical treatment? A Bayesian network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2019 Feb;30(2):287-298. doi: 10.1007/s00198-018-4804-2.

Отримано/Received 10.08.2023

Рецензовано/Revised 02.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.09.2023 ■

Додаток 1

Перелік використаних скорочень і термінів

CTX-I	карбокситермінальний теполептид колагену I типу (C-термінальний поперечнозшитий теполептид колагену I типу, <i>C-terminal cross-linking telopeptide of type 1 collagen</i>)
ESCEO	Європейське товариство з клінічних та економічних оцінок остеопорозу та остеоартриту (<i>European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis</i>)
FRAX	алгоритм оцінки 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів і переломів стегнової кістки (<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>)
IOF	Міжнародний фонд остеопорозу (<i>International Osteoporosis Foundation</i>)
ISCD	Міжнародне товариство з клінічної денситометрії (<i>International Society of Clinical Densitometry</i>)
P1NP	N-термінальний пропептид колагену I типу (<i>procollagen type 1 N-terminal propeptide</i>)
SD	стандартне відхилення
TBS	оцінка трабекулярної кістки (<i>Trabecular Bone Score</i>)
БМКР	біохімічні маркери кісткового ремоделювання
БФ	бісфосфонати
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДРА	двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія
ІМТ	індекс маси тіла
КТ	комп'ютерна томографія
МГТ	менопаузальна гормональна терапія
МКХ	Міжнародна класифікація хвороб
МЩКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
ОПП	остеопоротичні переломи
ПВСК	проксимальний відділ стегнової кістки
ПМП ОП	постменопаузальний остеопороз
ПТГ	паратгормон
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
УЗД	ультразвукова денситометрія
ЧШ-ВП	черезшкірна вертебропластика

Додаток 2

Термінологія остеопорозу, кодування згідно з МКХ

1. Остеопороз — системне захворювання скелета, яке характеризується низькою мінеральною масою кістки, порушеннями її мікроархітекτονіки, пов'язаними зі зменшенням кількості трабекул, їх витонченням і втратою зв'язку, зменшенням товщини кортикального шару кістки та збільшенням її пористості, що призводить до збільшення ламкості кісток і підвищення ризику переломів (ВООЗ, 1994) [1, 2].

2. Постменопаузальний остеопороз — один з найбільш поширених видів остеопорозу, пов'язаний зі зниженням рівня статевих гормонів після природної чи штучної менопаузи [10–12].

3. Менопауза — остання в житті жінки менструація, спричинена втратою фолікулярної функції яєчників і зниженням рівня естрогенів у крові (ВООЗ [13]).

4. Тяжкий (встановлений) остеопороз характеризується зниженими показниками МЩКТ (Т-критерій $\leq -2,5$ SD) та наявністю принаймні одного низькотравматичного перелому (ВООЗ, 1994) [1, 2].

5. Низькоенергетичний (низькотравматичний) перелом (*low-trauma, low-energy, fragility fracture*) (ВООЗ, 1994) — перелом, спричинений травмою, якої було б недостатньо для перелому здорової кістки. Виникає в результаті зниження міцності кістки за мінімальної травми (падіння з висоти зросту або менше або за відсутності травми, яку можна ідентифікувати). Найчастіша локалізація — ПВСК, хребет, кістки передпліччя, проксимальний відділ плечової кістки, проксимальний відділ великогомілкової кістки, ребра [1, 2].

Кодування діагнозу «остеопороз» за МКХ-10 [3]

Код	Українське визначення
M80	ОСТЕОПОРОЗ ІЗ ПАТОЛОГІЧНИМ ПЕРЕЛОМОМ
M80.0	Постменопаузальний остеопороз із патологічним переломом
M80.1	Остеопороз із патологічним переломом після оваріектомії
M80.2	Остеопороз із патологічним переломом внаслідок іммобілізації
M80.3	Остеопороз із патологічним переломом внаслідок післяопераційної мальабсорбції
M80.4	Остеопороз із патологічним переломом, спричинений лікарськими засобами
M80.5	Ідіопатичний остеопороз із патологічним переломом
M80.8	Інший остеопороз із патологічним переломом
M80.9	Остеопороз із патологічним переломом, неуточнений
M81	ОСТЕОПОРОЗ БЕЗ ПАТОЛОГІЧНОГО ПЕРЕЛОМУ
M81.0	Постменопаузальний остеопороз

Код	Українське визначення
M81.1	Остеопороз після видалення яєчників
M81.2	Остеопороз внаслідок іммобілізації
M81.3	Остеопороз внаслідок післяопераційної мальабсорбції
M81.4	Остеопороз, спричинений лікарськими засобами
M81.5	Ідіопатичний остеопороз
M81.6	Локалізований остеопороз [Лекена]
M81.8	Інший остеопороз. Сенільний остеопороз
M81.9	Остеопороз, неуточнений
M82	ОСТЕОПОРОЗ ПРИ ХВОРОБАХ, КЛАСИФІКОВАНИХ В ІНШИХ РУБРИКАХ
M82.0	Остеопороз при множинній мієломі (C90.0+)
M82.1	Остеопороз при ендокринних захворюваннях (E00-E34+)
M82.8	Остеопороз при інших захворюваннях, класифікованих в інших рубриках

Примітка: для ідентифікації лікарського засобу використовують додатковий код зовнішніх причин (Клас XX).

Кодування діагнозу «остеопороз» за МКХ-11 [25]

Код	Українське визначення
FB83.0	ОСТЕОПЕНІЯ
FB83.00	Пременопаузальна ідіопатична остеопенія
FB83.01	Постменопаузальна остеопенія
FB83.02	Сенільна остеопенія
FB83.03	Остеопенія внаслідок іммобілізації
FB83.04	Остеопенія, спричинена лікарськими засобами
FB83.0Y	Інші уточнені остеопенії
FB83.0Z	Остеопенія, неуточнена

Код	Українське визначення
FB83.1	ОСТЕОПОРОЗ
FB83.10	Пременопаузальний ідіопатичний остеопороз
FB83.11	Постменопаузальний остеопороз
FB83.12	Остеопороз внаслідок іммобілізації
FB83.13	Остеопороз, спричинений лікарськими засобами
FB83.14	Остеопороз через мальабсор бцію
FB83.1Y	Інші уточнені остеопорози
FB83.1Z	Остеопороз, неуточнений

Додаток 3

Рівні доказів щодо вірогідності потенційних факторів ризику та досліджень щодо втручань і відповідна їм градація рекомендацій [19]

Рівень доказів для досліджень щодо потенційних факторів ризику	
1++	Високоякісний метааналіз (МА), систематичний огляд (СО) РКД чи РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Добре проведений МА, СО РКД або РКД з низьким ризиком систематичної помилки
1–	МА, СО РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки
2++	Високоякісний СО досліджень «випадок — контроль» чи когортних досліджень АБО високоякісні дослідження «випадок — контроль» чи когортні з низьким ризиком неправдивої інформації, систематичних помилок і високою ймовірністю того, що зв'язки є причинними
2+	Добре проведені дослідження «випадок — контроль» чи когортні дослідження з низьким ризиком неправдивої інформації, систематичних помилок або неправдивою інформацією і допустимою ймовірністю того, що відношення є причинними
2–	Дослідження «випадок — контроль» чи когортні дослідження з високим ризиком неправдивої інформації, систематичних помилок або неправдивою інформацією і значним ризиком того, що відношення не є причинними

3	Неаналітичні дослідження, наприклад повідомлення про випадок, низку випадків
4	Думка експертів
Рівень доказів для досліджень щодо втручань	
1++	Високоякісний метааналіз (МА), систематичний огляд (СО) РКД чи РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Окремі РКД (з вузькими довірчими інтервалами)
2++	СО принаймні одного нерандомізованого контрольованого дослідження або добре спланованого когортного дослідження
2+	Одне когортне дослідження або РКД низької якості
3++	Систематичний огляд принаймні одного дослідження «випадок-контроль»
3+	Індивідуальне дослідження «випадок — контроль»
4	Звіти експертів і/або серії випадків (когортні дослідження низької якості та дослідження типу «випадок-контроль»)
Градація сили рекомендацій	
A	Мінімум 1 МА, СО або РКД, які оцінені як 1++ і які можуть бути застосовані до цільової популяції, чи СО РКД або сукупність відомостей переважно з досліджень 1+, які можна прямо використовувати до цільової популяції та які мають узгоджувані результати
B	Сукупність доказів включає 2++ дослідження, які можна напряму використовувати до цільової популяції та які мають узгоджувані результати чи результати досліджень з 1++ або 1+, які можна екстрапольовати на цільову популяцію
C	Сукупність доказів включає 2+ дослідження, результати яких узгоджуються та які можна прямо використовувати до цільової популяції, чи екстрапольовані докази з 2++ досліджень
D	Докази 3 або 4 чи екстрапольовані дані з 2+ досліджень

Примітки: МА — метааналіз; СО — систематичний огляд; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження.

Додаток 4

Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу

№	Положення рекомендацій	Сила/рівень*
1	3	2
1	Інструментальне підтвердження діагнозу ПМП ОП рекомендовано проводити на основі вимірювання показників МЩКТ ПБСК, її шийки чи поперекового відділу хребта [#] за допомогою ДРА згідно з критеріями ВООЗ (показник T = -2,5 SD чи нижче). [#] — Найнижчий показник вимірюваних ділянок. За неможливості оцінки МЩКТ зазначених ділянок може бути використаний показник МЩКТ дистального відділу променевої кістки	B/100 %
2	Комплексне обстеження особи з підозрою на ПМП ОП рекомендовано базувати на основі оцінки факторів ризику ОПП, даних ДРА та визначенні можливих причин втрати кісткової тканини	B/98,9 %
3	Оцінку 10-річної ймовірності ОПП та переломів ПБСК жінкам у постменопаузальному періоді рекомендовано проводити на основі української версії опитувальника FRAX [®] з використанням межових значень для української популяції з метою прийняття рішень щодо подальшого менеджменту (зокрема, проведення ДРА чи призначення антиостеопоротичного лікування)	C/100 %
4	Ризик ОПП рекомендовано інтерпретувати з урахуванням захворювань і станів, які впливають на втрату кісткової тканини, але не враховані за алгоритмами FRAX [®] та FRAXplus [®]	D/96,7 %
5	Біохімічні маркери кісткового ремоделювання (PINP та СТХ-I) не рекомендовано використовувати для встановлення діагнозу остеопорозу, проте рекомендовано їх використання для прогнозування ризику ОПП і моніторингу антиостеопоротичної терапії	A/96,7 %
6	Центральна та периферична КТ (вимірювання на рівні поперекового відділу хребта чи ультрадистального відділу променевої кістки відповідно) є надійною альтернативою ДРА у діагностиці ПМП ОП та прогнозуванні ризику ОПП, проте КТ не рекомендована для динамічного моніторингу стану кісткової тканини у зв'язку з більшою дозою рентген-опромінення	C/95,6 %
7	В жінок у постменопаузі для підвищення інформативності прогнозування ризику ОПП рекомендовано проводити оцінку TBS разом з FRAX і МЩКТ	A/97,8 %
8	Оптимізація способу життя (корекція модифікованих факторів ризику ОПП, профілактика падінь і раціональна фізична активність) рекомендовані як обов'язковий компонент програм профілактики та лікування ПМП ОП	B/100 %

Закінчення табл.

1	3	2
9	Для ефективної профілактики та лікування ПМП ОП і зниження ризику ОПП рекомендовано споживання кальцію (1000–1200 мг/д), вітаміну D (400–800 МО/д) та білків (1,0–1,2 мг/кг маси тіла на добу)	A/98,9 %
10	Вибір медикаментозного лікування ПМП ОП і його ускладнень (рис. 2) рекомендовано проводити залежно від ризику ОПП, побічних ефектів лікарських засобів, наявності супутньої соматичної патології й уподобань пацієнта	D/98,9 %
10.1	Особам з низьким ризиком ОПП за FRAX рекомендовано належне споживання кальцію, вітаміну D та білків, раціональна фізична активність з контролем ДРА через 3–5 років	A/100 %
10.2	Особам з помірним ризиком за FRAX рекомендовано проведення ДРА з переоцінкою ризику ОПП та прийняттям рішення щодо подальшої тактики ведення	B/100 %
10.3	Пацієнтам з високим ризиком ОПП рекомендований прийом пероральних БФ (перша лінія терапії), ін'єкційних БФ чи деносумабу (друга лінія терапії) чи МГТ (третя лінія терапії) на тлі належного споживання кальцію, вітаміну D і білків, програм фізичної терапії з контролем ДРА через 1–2 роки	B/97,8 %
10.4	Особи з показником $T \leq -4,0$ SD, переломом ПВСК чи тіла хребця протягом останнього року, показником FRAX вище від верхньої межі втручання (додаток 6) є особами з дуже високим ризиком ОПП. Їм рекомендований прийом золедронові кислоти чи деносумабу на тлі належного споживання кальцію, вітаміну D і білків, програм фізичної терапії з контролем ДРА через 1 рік	D/97,8 %
11	Тривалість антиостеопоротичної терапії рекомендовано обґрунтувати ризиком ОПП на початку та під час лікування, наявністю захворювань і станів з доведеним негативним впливом на кісткову тканину. Антиостеопоротична терапія може тривати до 5 років для пероральних БФ та 3 років для ін'єкційних БФ і деносумабу, хоча терапія може бути продовжена за наявності високого ризику ОПП	B/97,8 %
12	Після завершення курсу лікування деносумабом рекомендовано продовження терапії БФ	A/98,9 %
13	Зміни в терапії ПМП ОП та його ускладнень рекомендовано обґрунтувати побічними ефектами лікарських стратегій, низькою прихильністю пацієнтів до антиостеопоротичного лікування, неефективністю обраної стратегії лікування чи досягненням ефекту лікування	C/98,9 %
14	Пацієнтам із переломом шийки стегнової кістки рекомендовано хірургічне лікування, перевагу слід надати ендопротезуванню кульшового суглоба	A/100 %
15	Питання про можливість хірургічного лікування остеопоротичних переломів тіл хребців рекомендовано розглянути при неефективному купіруванні стійкого вертебрального больового синдрому за допомогою консервативних методів лікування. Рішення слід прийняти після детального ознайомлення пацієнта щодо ризиків і переваг оперативного лікування, перевагу слід надати ЧШ-ВП	A/97,8 %

Примітки: * — сила рекомендацій і рівень узгодженості; сила рекомендацій визначена відповідно до рівнів доказовості [17, 19].

Додаток 5

Показання до вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини [21]

- Жінки віком 65 років і старші.
- Постменопаузальні жінки віком до 65 років за наявності фактору ризику низької кісткової маси, наприклад:
 - низька маса тіла;
 - перелом в анамнезі;
 - вживання ліків з високим ризиком перелому.
- Хвороба або стан, пов'язаний із втратою кісткової тканини.
- Жінки у перименопаузі з факторами низької кісткової маси (див. вище).
- Дорослі з низькоенергетичним переломом.
- Дорослі із захворюванням або станом, пов'язаним із низькою кістковою масою або втратою кісткової маси.
- Дорослі, які приймають ліки, пов'язані з низькою кістковою масою або втратою кісткової маси.
- Особи, яким призначають антиостеопоротичну терапію.
- Особи, які отримують антиостеопоротичне лікування: для контролю його ефекту.
- Особи, які не отримують антиостеопоротичної терапії та мають докази, що втрата кісткової тканини може призвести до ініціації лікування.

10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів у жінок залежно від віку з межами втручання для української моделі FRAX, % [80]

Вік (роки)	Нижня межа втручання	«Поріг лікування»	Верхня межа втручання
40	2,4	5,5	6,6
45	2,7	6,1	7,3
50	3,1	6,7	8,1
55	3,5	7,5	9,1
60	4,0	8,3	10,0
65	4,4	8,8	11,0
70	5,0	9,6	12,0
75	6,0	11,0	13,0
80	6,7	11,0	13,0
85	6,9	11,0	13,0
90	6,0	10,0	12,0

Information about authors

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Osteoporosis Association; Vice President of the Ukrainian Gerontology and Geriatrics Society; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>

V.M. Kovalenko, MD, PhD, Professor, Academician of the NAMNU, General Director of State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine, President of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3802-9207>

M.O. Korzh, MD, PhD, Professor, Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine, Director of the State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Physical and Rehabilitation Medicine of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0489-3104>

T.F. Tatarchuk, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Department of Endocrine Gynecology of State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5498-4143>

N.V. Dedukh, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>

S.S. Strafun, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Scientific Work of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Orthopedics and Traumatologists; <https://orcid.org/0000-0001-8178-9290>

Z.M. Dubossarska, MD, PhD, Professor, Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine, Professor of the Department of Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education and Propedeutics of Internal Medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; Vice President of the Association of Gynaecologists and Endocrinologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9271-7601>

G.O. Protsenko, MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Non-coronary Heart Diseases, Rheumatology and Therapy of the State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine"; Head of the Expert Consultative and Diagnostic Center for Rare and Drug-Resistant Rheumatic Diseases, Kyiv, Ukraine; General Secretary of the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9328-4839>

A.V. Kalashnikov, MD, PhD, Professor, Head of the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of SE "Pan-Ukrainian Association of Traumatology and Osteosynthesis"; <https://orcid.org/0000-0001-8092-3451>

A.S. Musiienko, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>

S.I. Regeda, MD, PhD, Head of the Gynecology Department of the State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Secretary of the Ukrainian Osteoporosis Association; <https://orcid.org/0000-0002-4960-7175>

O.O. Efimenko, MD, PhD, Doctor of Medicine, Senior Researcher of the Department of Reproductive Health of the State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Doctor of the Department of Endocrine Diseases of the KNP "Kyiv City Clinical Endocrinology Center", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1228-0911>

E.F. Chaykivska, MD, PhD, Doctor of Medicine, Deputy Director of the St. Anna Hospital of the First Medical Association of Lviv, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9150-1497>

Conflict of interest and financial support. The authors declare the absence of conflict of interests and any financial support during the creation of this guideline. Its publication was approved by the Board of the Ukrainian Association of Osteoporosis, the Board of the Scientific Medical Society of Gerontologists and Geriatrics of Ukraine, the Academic Council of the State University "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Protocol No. 6 dated August 7, 2023). The work of the Expert Group and the Guideline translation into English were carried out with the support of the Ukrainian Association of Osteoporosis.

Authors' contribution. N.V. Grygorieva — development of the concept and design of the guideline, literature search, text writing, formulation of the recommendations of the guideline and their voting, correction of the text; V.M. Kovalenko, M.O. Korzh — development of the concept, design and recommendations of the guideline, their voting, correction of the text; T.F. Tatarchuk — formulation of the recommendations of the guideline and their voting, correction of the text; N.V. Dedukh, A.S. Musiienko — literature search, writing the text of the guideline, voting for their recommendations, text correction; S.S. Strafun, Z.M. Dubossarska, G.O. Protsenko, O.O. Efimenko, E.F. Chaykivska — voting for the recommendations of the guideline, correction of the text; A.V. Kalashnikov, S.I. Regeda — literary search, voting for the recommendations of the guideline, correction of the text.

N.V. Grygorieva¹, V.M. Kovalenko², M.O. Korzh³, T.F. Tatarchuk⁴, N.V. Dedukh¹, S.S. Strafun⁵, Z.M. Dubossarska⁶, G.O. Protsenko², A.V. Kalashnikov⁵, A.S. Musiienko¹, S.I. Regeda⁷, O.O. Efimenko^{7, 8}, E.F. Chaykivska⁹

¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

⁴State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁵State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁶Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

⁷State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁸MNP "Kyiv City Clinical Endocrinology Center", Kyiv, Ukraine

⁹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis

Abstract. *Background.* Postmenopausal osteoporosis (PMO), which is developed due the estrogen deficiency in women after menopause, is the most common type of systemic osteoporosis. The latest Ukrainian recommendation for its management requires revision due to new data from high-quality research performed in recent years. *The purpose* was to develop a guideline on the diagnosis, prevention, and treatment of PMO based on an analytical analysis of modern literary sources in order to improve the awareness of the medical community of Ukraine. *Methodology.* To develop the guideline, an expert group of 13 leading Ukrainian scientists of various specialties was created who conducted a thorough review of modern literature on this topic, assessed the level of existing evidence using the GRADE system, proposed

and voted on 15 recommendations of the guideline. *Results.* The guideline contains chapters on diagnosis and differential diagnosis of PMO, assessment of the osteoporotic fracture risk, the role of bone turnover markers in the management of PMO, and modern strategies of antiosteoporotic treatment. *Conclusions.* The Ukrainian guideline on the diagnosis, prevention, and treatment of PMO, which contains 15 main recommendations, created on the basis of a thorough analysis and synthesis of modern literature data, is an important tool for the management of PMO and is recommended by Ukrainian Association of Osteoporosis for use in Ukrainian medical community.

Keywords: guideline; recommendations; Ukraine; postmenopausal osteoporosis; diagnostics; prevention; treatment