

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

ПРЕПОРЪКИ
за добра
практика
по **Остеопороза**

**Българско гружество
по ендокринология
Българско гружество
по ревматология**

СОФИЯ, 2013 година

© Българско дружество по ендокринология, 2013
Проф. Анна-Мария БОРИСОВА, *отговорен редактор*, 2013

© Румен НИНОВ, *корица и графичен дизайн*, 2013

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. Определение / 6

2. Епидемиология на остеопорозата / 7

- 2.1. Разпространение на остеопорозата по света
- 2.2. Разпространение на остеопорозата в България

3. Класификация на остеопорозата / 12

- 3.1. Първична остеопороза
- 3.2. Вторична остеопороза

4. Скрининг или откриване на индивиди с повишен риск / 10

- 4.1. Подбор на рискови фактори за клиничната практика
 - 4.1.1. Четири основни рискови фактора за фрактура
 - 4.1.2. Други големи рискови фактори
 - 4.1.3. Рискови фактори при наличие на остеопороза
- 4.2. Инструменти за оценка на фрактурния риск

5. Диагноза на остеопорозата и понижената костна маса /19

5.1. Измерване на костната минерална плътност (рентгенова остеодензитометрия)

5.1.1. *Медицински показания за измерване на костната минерална плътност*

5.1.2. *Двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA)*

5.1.3. *Остеодензитометрия на предмишница (pDXA)*

5.1.4. *Количествена компютърна томография (QCT, pQCT)*

5.1.5. *Оценка на прешленни фрактури с DXA*

5.1.6. *Противопоказания за извършване на рентгенова остеодензитометрия*

5.1.7. *Диагноза на остеопорозата с рентгенова абсорбциометрия при специфични групи лица*

5.1.8. *Повторни измервания на костната минерална плътност (само за DXA)*

5.1.9. *Контрол на качеството*

5.2. *Количествен ултразвук на костта*

5.3. *Конвенционални рентгенови изследвания*

5.4. *Биохимични маркери на костния обмен*

5.5. *Стандартни биохимични изследвания*

6. Нефармакологични грижи за профилактика и лечение на остеопорозата / 37

- 6.1. Хранене
- 6.2. Физическа активност и предотвратяване на паданията
- 6.3. Препоръки

7. Лечение на остеопорозата / 42

- 7.1. Антирезорбтивни антиостеопорозни средства
 - 7.1.1. Бифосфонати
 - 7.1.2. Инхибитори на RANK-лиганда (*Denosumab*)
 - 7.1.3. Селективни естроген-рецепторни модулатори
 - 7.1.3. Допълнителни антирезорбтивни средства (резервни, на втора линия)
 - Хормон-заместващо лечение
 - Калцитонин
- 7.2. Кост-изграждащи медикаменти
 - 7.2.1. Човешки рекомбинантен паратиреоиден хормон
 - 7.2.2. Стронциеви соли
- 7.3. Алфакалцидол

8. Практически указания за фармакологично повлияване на фрактурния риск и ниската костна маса и избор на медикаменти /55

- 8.1. Избор на медикамент за лечение на остеопороза – общи указания
 - 8.1.1. Ефективност на антиостеопорозните медикаменти
 - 8.1.2. Най-чести нежелани странични действия на антиостеопорозните медикаменти
 - 8.1.3. Фармако-икономически съображения
- 8.2. Избор на медикамент за лечение на остеопороза – практически насоки
 - 8.2.1. За понижаване на риска от прешленни фрактури при постменопаузални жени
 - 8.2.2. За понижаване на риска от невертебрални фрактури при постменопаузални жени
 - 8.2.3. За понижаване на риска от бедрени фрактури при постменопаузални жени
 - 8.2.4. За лечение на остеопороза и фрактури при мъже

8.2.5. За лечение на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза

8.2.6. За лечение на костна загуба, индуцирана от хормонална аблация при мъже и жени

8.2.7. Лечение при жени в напреднала възраст (>80 г) с доказана остеопороза

8.2.8. Менструиращи жени и мъже под 60 г. с вторична остеопороза и големи фрактури

8.3. Продължителност на лечението

8.4. Мониторирание на лечението

8.5. Съчетаване или редуване на няколко препарата

8.6. Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза

8.7. Остеопороза при мъже

9. Лечение на болката / 65

9.1. Остра болка

9.2. Хронична болка

10. Библиография / 68

Целта на Препоръките за добра практика по остеопороза е да се изработи документ адресиран към лекари, пациенти, изследователи, здравни фондове и други заинтересовани и съдържащ препоръки за:

- подобрене на грижите за пациентите с остеопороза;
- ранна диагноза и профилактика на остеопорозата;
- унифициране и подобрене на диагностиката;
- изработване на стратегия за комплексен терапевтичен подход, съобразен с активността и проявите на болестта, възрастта на пациента, стила на живот, съществуващите усложнения и съпътстващи заболявания;
- определяне минимумът от изисквания за осигуряване на медицински грижи за пациентите с остеопороза;

1. Определение

Първото определение на **остеопорозата** е формулирано от консенсусна конференция на Световната здравна организация (СЗО) през 1993 година: „системно скелетно заболяване, характеризиращо се с понижена костна маса и променена микроархитектура на костната тъкан, водещи до повишена чувливост на костта и риск от фрактури.“ През 2001 година консенсусна конференция на Американския институт по здравеопазване (NIH) допълва определението на остеопорозата: „костно увреждане, характеризиращо се с нарушена здравина на костите, предразполагащо индивида към повишен риск от фрактури. Здравината на костите отразява съчетанието на две основни характеристики: костна плътност и качество на костната тъкан.“

Фрактура при минимална травма е „фрактура, причинена от травма, която не би била достатъчно силна да счупи нормална кост; тя е резултат от намалена издръжливост на костта на усукване или натиск“. Клинично такава фрактура може да се приеме, когато е вследствие на минимална травма, като падане от малка височина (от легнало, седнало или право положение или височина по-малка от човешки ръст) или при травма, която не е забелязана от пациента (по СЗО).

Дензитометричното определение на остеопорозата се основава на измерените стойности на костната минерална плътност (КМП). КМП е най-достъпният и най-лесен за интерпретация количествен критерий, отразяващ приноса на костните промени към общия фрактурен риск. Прилага се определението на научната група на СЗО от 1993/94 год., което се основава на сравнение на КМП на пациента със средната стойност за нормална млада популация (20-29 годишни) от същия пол и раса. Определя се т.нар. „**T-score**“, който представлява броят на стандартните отклонения над или под средната КМП за нормалната млада популация възрастни, както е посочено в таблица 1:

Таблица 1. Дензитометрично определение на остеопорозата според T-score на КМП (СЗО 1994)

	ОТКЛОНЕНИЕ НА КОСТНАТА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ (КМП) ОТ СРЕДНАТА СТОЙНОСТ ЗА МЛАДА ЗДРАВА ПОПУЛАЦИЯ (20-29 год.) = T-score
Здрави лица	> -1,0 стандартно отклонение (SD)
Понижена КМП	> -2,5 и ≤ -1,0 стандартни отклонения (SD)
Остеопороза	≤ -2,5 стандартни отклонения (SD)

Научната група на СЗО добавя и 4^{ма} категория „тежка остео-пороза“, в която включва пациенти с T-score ≤ -2,5 SD и вече получили големи фрактури при минимална травма (на прешлени, бедро, китка, хумерус или таз).

Тази диагностична класификация се прилага само за КМП на прешленни тела, проксимално бедро (бедрена шийка) или дистална предмишница, измерени с рентгенова абсорбциометрия (dual X-ray absorptiometry, DXA) или количествена компютърна томография (quantitative computed tomography, QCT) при постменопаузални жени и мъже на възраст над 50 години.

2. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

2.1. Разпространение на остеопорозата по света

Фрактурите поради чупливост на костите са следствие от остеопорозата и засягат най-често гръбнака, бедрото и предмишницата. След 50-годишна възраст една от всеки три жени и един от всеки пет мъже ще получи през остатъка от своя живот най-малко една фрактура, вследствие на чупливост на костите. Рискът от бедрена фрактура през живота на жената е по-голям от съответния риск от развитие на рак на гърдата, ендометриума и яйчниците взети заедно. Счулването на бедрената шийка води до повишение с 10-20% на смъртността в рамките на 1 година и поне една четвърт от пациентите с такива счувания имат нужда от продължителен престой в болнични заведения. При това рискът от нова бедрена фрактура се увеличава два пъти, а при вертебралните – до пет пъти. По тази причина **превенцията на първата фрактура е съществена за предотвратяване на каскадата от последващи я фрактури.**

През 2000 г. остеопорозата бе определена като третото социално-значимо заболяване в света (след сърдечно-съдовите и онкологичните заболявания), с прогноза да заеме второ място през 2020 г. Днес тя вече е изпреварила онкологичните болести в редица страни. В САЩ през 2005 година са регистрирани над 2 милиона нови фрактури при директни медицински разходи от 17 милиарда долара. Новите фрактури са били разпределени, както следва: 27% прешленни, 19% на китка, 14% на бедро и 40% – други. 72% от разходите са били за бедрените фрактури. Прогнозата е за увеличаване на разходите до 2025 година с 50%. Най-бързото увеличение (около 90%) се очаква за хората на възраст след 65 години.

През 2008 г. в САЩ е докладвана честота на остеопорозата

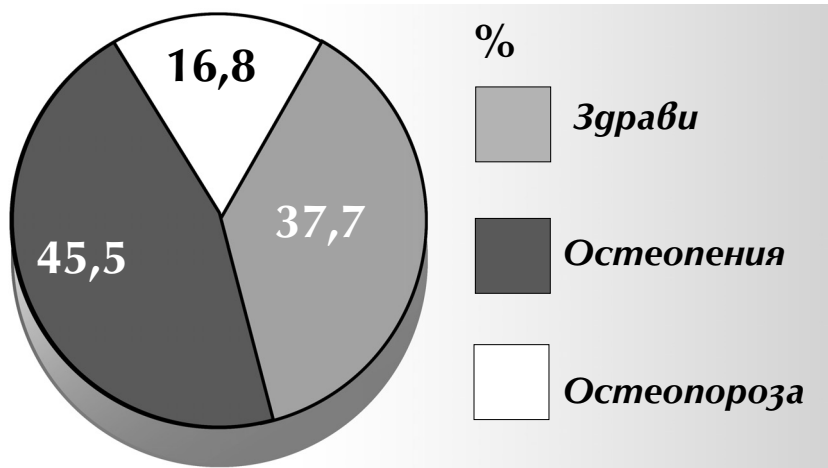
при 7,2% от всички жени и 6 % от мъжете; а на понижена КМП – при 47% от мъжете и 39,6 % от жените. Новопоявилите се фрактури са били 3,47/100 000 души с остеопороза и 1,55/100 000 души при налична остеопения.

В доклад от 2008 г. на Международната фондация по остеопороза се посочва, че в Европейския съюз се очаква към 2050 г. процентът на лицата в напреднала и старческа възраст да нарасне с 26% за жените и с 36% за мъжете. Годишният брой на бедрените фрактури само в рамките на Европа се очаква да се удвои през следващите 50 г., като нарасне от 414 000 до 972 000. Годишно умират 20% от пациентите с бедрена или прешленна фрактура, което прави общо около 150 000 човека за Европейския съюз. Цената на болничното лечение на прешленна фрактура варира от 2700 до 4400€, а болничният престой е от 8 до 20 дни. При това се диагностицират само една трета от фрактурите на прешленните тела.

2.2. Разпространение на остеопорозата в България

През 2008-2009 г. в рамките на Националната програма за ограничаване на остеопорозата бе проведено Национално проучване за честотата на остеопорозата в България върху представителна извадка на женската популация над 50-годишна възраст. Определянето на фрактурния риск бе извършено съгласно международната програма FRAX. На фигура 1 е показана честотата на остеопорозата и остеопенията на бедрена шийка у българските жени.

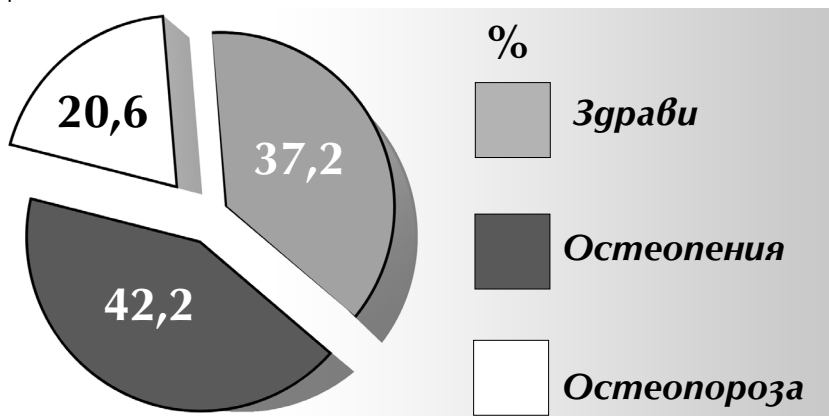
Фигура 1. Процентно разпределение на изследваните менопаузални жени над 50 години според T-score на бедрената шийка.



Пренесени върху общия брой на жените между 50 и 89-годишна възраст по данни на Национален статистически институт (1 601 919) данните показват, че 269 122 жени се очаква да имат остеопороза на бедрената шийка, а 728 873 жени са с понижена костна плътност на бедрената шийка (остеопения) и следователно – също са с повишен фрактурен риск.

В проучване за установяване честотата на остеопорозата на поясните прешлени бяха включени 436 жени на възраст 50-59 г. – 20,6 % имат остеопороза и само 37,2% – нормална КМП на прешленните тела (фигура 2).

Фигура 2. Разпределение на изследваните жени според T-score на поясни прешлени.



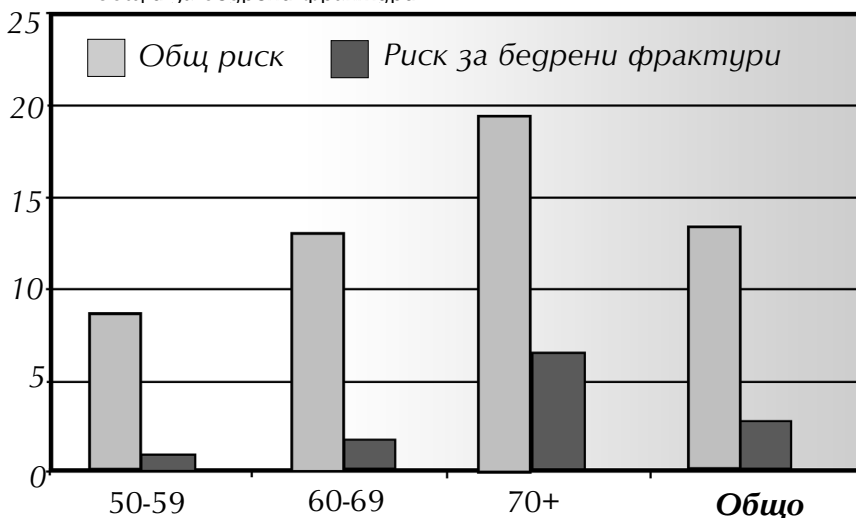
Най-често **асоциираните с остеопорозата рискови фактори** сред българките се оказват:

- промяна в ръста над 3 см спрямо младата възраст – 33,1% от жените;
- предшествващи фрактури при участничките – 23,3% от жените;
- тютюнопушене – 11%;
- фамилна анамнеза за фрактура на бедрена шийка – 4,1% от жените.

Точни данни за разпространението на ниска костна маса сред **българските мъже** засега липсват. Предполага се, че от остеопороза боледуват около 160 000 мъже.

Усредненият фрактурен риск при жените с измерена КМП на бедрена шийка, изчислен чрез програма FRAX е показан на фигура 3.

Фигура 3. Усреднен 10-годишен абсолютен фрактурен риск в % – общ и за бедрени фрактури



Националното епидемиологично проучване на остеопорозата дава възможност да бъдат направени следните **изводи**:

1. 426 000 жени на възраст над 50 години (26,6%) у нас са с остеопороза на гръбнак или бедрена шийка;

2. 45,5% от жените на възраст над 50 години са с намалена костна плътност на бедрената шийка – **остеопения**;

3. Честотата на наличните и известни вече **фрактури** сред жените над 50-годишна възраст се оценява на:

- бедрена шийка – 30 436 жени (1,9% от 1 601 919);
- прешленни тела – 36 844 жени (2,3% от 1 601 919);
- китка – 145 774 жени (9,1% от 1 601 919).

4. 10-годишният абсолютен **фрактурен риск** в общото население достига критичните прагове:

- за бедрена шийка (> 3%) – около 65-годишна възраст;
- за големи фрактури въобще (> 20%) – след 70-годишна възраст.

5. **Рисковите фактори** за остеопороза и фрактури с най-голяма тежест освен възрастта са: предшествващи фрактури, снижение на ръст (> 3 см), наследствеността за бедрени фрактури и тютюнопушенето.

6. Честотата на остеопорозата и остеопорозните фрактури у нас е сходна с публикуваната за съседните страни (Румъния, Полша, Украйна и други)

По данни на Националната Здравноосигурителна каса за едногодишен период по **клинична пътека „Оперативно лечение при фрактура на бедрената кост“** преминават средно 9 000 – 10 000 болни. Средните директни болнични разходи за лечение на 1 бедрена фрактура се оценяват на около 4000 лева.

Към 2012 г. в България броят на **DXA-апаратите** е 38, което е средно 5 броя на 1 милион население, докато в страни като Словакия, Гърция, Унгария този брой се колебае между 15 и 20 на един милион население.

3-5 % от жените, за които се предполага, че имат остеопороза, се **лекуват с антиостеопорозни средства**, различни от калций и витамин D.

Събраните до момента данни показват необходимостта от комплексно въздействие за ограничаване на остеопорозния и фрактурен риск, което може да бъде осъществено чрез интегрален мултидисциплинарен подход към проблема, както и с дейности за обучение по проблема на три нива – лекари, пациенти и общественост, за постигане на реални резултати в превенцията на заболяването, преди първата фрактура.

3. КЛАСИФИКАЦИЯ

3.1. Първична остеопороза

■ **постменопаузална или тип 1** – типична за жените между 45 и 65-годишна възраст. Дължи се основно на отпадане на яйчниковата функция. Засягат се основно прешленните тела – трабекуларна кост.

■ **сенилна или тип 2** – при жени над 70-75 години. Предопределя се от намаления прием на калций и витамин D с храната, на намалена чревна абсорбция, намалено образуване и метаболизиране на витамин D в организма и най-общо – от процесите на стареене. Засягат се както трабекулната, така и компактната кост.

■ **идиопатична ювенилна с фрактури** – при лица във фертилна възраст (под 40 години) – рядка

3.2. Вторична остеопороза

■ свързана с определени заболявания: хронични бъбречни заболявания, тиреотоксикоза, хиперкортицизъм, първичен хиперпаратиреоидизъм, хипогонадизъм, захарен диабет, хронична чернодробна недостатъчност, малабсорбция, бъбречна хиперкалциурия и груги.

■ при прием на **медикаменти**, повлияващи костната маса –

глюкокортикоиди, антиконвулсанти, хипнотици, щитовидни хормони (в нефизиологични високи дози) и други.

4. СКРИНИНГ или ОТКРИВАНЕ НА ИНДИВИДИ С ПОВИШЕН РИСК

4.1. Подбор на рискови фактори за клиничната практика

В клиничната практика съвместно се ползват рисковите фактори за получаване на фрактура или за наличие на ниска КМП. Фрактурният риск и КМП са свързани обратно пропорционално.

Рисковите фактори могат да се използват в две направления:

– като се идентифицират онези фактори, чиято модификация би могла да намали риска от счупвания.

– в опит да се отграничат онези лица, които са изложени на висок риск от счупвания и биха имали голяма полза от насочено измерване на КМП и терапевтична намеса.

4.1.1. Четири основни рискови фактора за фрактура:

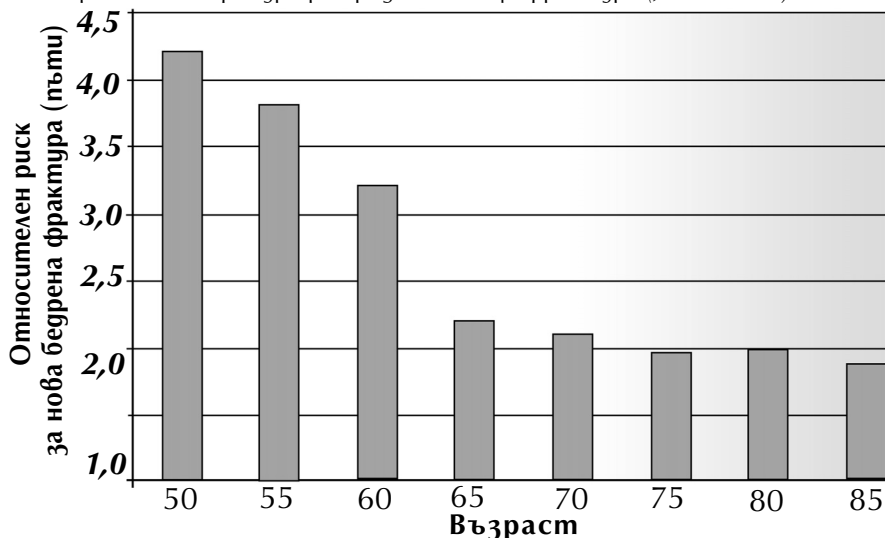
- ниска стойност на КМП
- предхождаща фрактура при минимална травма след 50-годишна възраст
- хронологична възраст
- семейна анамнеза за остеопороза (счупвания на бегрена шийка при минимална травма у сестри, майки и бащи след 50-годишна възраст)

Таблица 2. Десетгодишен абсолютния риск (в %) за остеопорозна фрактура (прешлени, бедро, предмишница, раменна кост) в зависимост от T-score на бегрената шийка и възрастта

Възраст	T-score на бегрена шийка									
	+1	+0,5	0	-0,5	-1,0	-1,5	-2,0	-2,5	-3,0	-4,0
45	1,8	2,3	2,8	3,5	4,3	5,4	6,6	8,1	10,0	15,0
50	2,4	3,0	3,8	4,7	5,9	7,4	9,2	11,3	14,1	21,3
55	2,6	3,3	4,1	5,3	6,7	8,5	10,7	13,4	16,8	26,0
60	3,2	4,0	5,1	6,5	8,2	10,4	13,0	16,2	20,2	30,6
65	4,0	5,0	6,3	8,0	10,0	12,6	15,6	19,3	23,9	35,5
70	4,3	5,5	7,1	9,0	11,5	14,6	18,3	22,8	28,4	42,3
75	4,2	5,4	7,0	9,1	11,8	15,2	19,4	24,5	30,8	46,2
80	4,6	6,0	7,7	9,9	12,7	16,2	20,5	25,6	31,8	46,4
85	4,5	5,8	7,4	9,4	12,0	15,3	19,1	23,8	29,4	42,7

Предхождащата фрактура при минимална травма поставя хората в състояние на повишен риск по отношение последваща фрактура. Повишеният риск е 1,5 до 9,5 пъти в зависимост от възрастта при прегледа, броя на предхождащите фрактури и локализацията на настоящата фрактура. Опасността от нова фрактура при вече налична такава е толкова по-голяма, колкото по-млада е жената (фигура 4). В напреднала възраст предшестващата фрактура постепенно губи част от своята значимост като рисков фактор с първостепенно значение.

Фигура 4. Повишение в пъти на относителния риск за нова фрактура на проксимален фемур при предшестващи фрактури (*J. Kanis et al.*)



Предложени са номограми, които **определят 10-годишния абсолютен фрактурен риск** в% и включват двата най-големи рисков фактора за фрактури – **възрастта и КМП** (таблица 2).

Анамнестичните данни за **фрактура на бедрото при майката** е основен рисков фактор за фрактура на бедрото при жени в напреднала възраст. Анамнестични данни за фрактура на бедрото при бабата по майчина линия също са съпроводени с повишен риск от фрактура на бедрото. **Наличието на фрактури при майките или сестрите увеличава общия риск за остеопорозна фрактура с 2,0 пъти.** Рискът расте с нарастване броя на засегнатите членове на семейството.

Настоящето тютюнопушене е свързано със значимо повишен общ фрактурен риск – 1,25 пъти. Приемът на алкохол е асоци-

иран със значимо повишен фрактурен риск, включително на фемура. Повишението на риска е **пренебрежимо малко до прием на две алкохолни единици дневно**. Над тази граница общият фрактурен риск е повишен 1,4 пъти, а рискът от феморални фрактури – 1,7 пъти.

Ниският индекс на телесна маса повишава фрактурния риск. ИТМ 20 kg/m^2 води до повишаване на риска от счупвания до 2 пъти, а ИТМ 16 kg/m^2 – 4 пъти.

Данните за изходния 10-годишен абсолютен фрактурен риск могат да се вземат от таблица 3 (въз основа на възрастта и КМП). Крайният абсолютен фрактурен риск се получава като се умножи изходният фрактурен риск с допълнителните рискове в зависимост от наличните рискови фактори.

Оценката на фрактурния риск ще добие особено значение в бъдеще, тъй като основание за лечение няма да бъде T-score от остеодензитометрията, а съвкупният абсолютен фрактурен риск.

4.1.2. Други големи рискови фактори

• Пагане

Тъй като фрактурите често се свързват с пагане, анамнестични данни за пагане или фактори, които повишават риска от пагане също трябва да бъдат включени в оценката на риска. Рискови фактори за често пагане са тези свързани с генерализирана неустойчивост, като намалена мускулна сила (невъзможност да се става от стол без помощ), нарушено равновесие и ниска телесна маса. Намалената зрителна острота също увеличава риска от пагане. Трябва да се отбележи, че пагането предизвиква фрактура независимо от това дали пациентът е с остеопороза, но този с остеопороза е с по-голям риск от фрактура, особено ако има и склонност към често пагане.

• Приложение на глюкокортикоиди

Системно глюкокортикоидно лечение продължило повече от 2–3 месеца по какъвто и да е повод, е голям рисков фактор за загуба на костна маса и фрактура, особено при постменопаузни жени и мъже на възраст над 50 години. Повечето обзори и указания се спират на дневна доза prednisone $\geq 7,5 \text{ mg}$ (или еквивалент) като граница при оценка и клинична интервенция за предотвратяване и лечение на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза.

4.1.3. Рискови фактори за наличие на остеопороза

Рисковите фактори за остеопороза са обобщени на Таблица 3.

Таблица 3. Фактори, идентифициращи хората, които трябва да бъдат изследвани за остеопороза

Големи (съществени) рискови фактори	Малки рискови фактори
<ul style="list-style-type: none"> • Възраст > 65 години • Вертебрална компресионна фрактура • Фрактура след 40-годишна възраст • Семейна анамнеза за остеопоротична фрактура (<i>особено фрактура на бедро при майката</i>) • Системно глюкокортикоидно лечение с продължителност над 3 месеца • Склонност към падане • Остеопения видима на рентгенография • Хипогонадизъм • Ранна менопауза (<i>преди 45 години</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ревматоиден артрит • Анамнеза за клинично проявен хипертиреоидизъм • Продължително противогърчово лечение • Снизен прием на калций с храната (<i>виж раздела за хранене</i>) • Пушач • Прекомерна употреба на алкохол • Прекомерна употреба на кофеин (<i>виж раздела за хранене</i>) • Загуба на тегло > 10% от теглото на възраст 25 години • Продължително лечение с хепарин

Измерване на КМП се препоръчва при тези, които имат поне един голям или два малки рискови фактора.

Задължително се отчита и **наличието на заболявания, които могат да причинят остеопороза**. Всяко заболяване е самостоятелен рисков фактор. Такива заболявания са:

- анорексия
- хронични чернодробни болести
- целиакия
- хиперпаратиреоидизъм
- мъжки хипогонадизъм
- бъбречна недостатъчност
- ревматоиден артрит
- дефицит на витамин D (остеомалация)
- ренална хиперкалциурия

Правени са няколко опита за създаване на помагала (въпросници и други с точкова оценка за риска от фрактури и други) при вземане на решение, които да са в помощ на лекаря при подбора на пациенти за измерване на КМП, използвайки различни комбинации

от рискови фактори, в това число възраст, предходни фрактури, прилагане на естроген, ревматоиден артрит, тютюнопушене, ниско телесно тегло и семейна анамнеза за остеопоротична фрактура. Нито едно от тези помагала не е лишено от проблеми, и ако се прилагат при общата популация от постменопаузни жени на възраст над 50 години, биха довели до прекалено голям брой избрани за измерване на КМП. В същото време тези помагала способстват за идентифицирането на не по-малко от 90% от жените на възраст над 65 години, които са подходящи за измерване на КМП. Указанията на National Osteoporosis Foundation (NOF) допускат, че е икономически изгодно да се измерва костната плътност при всички жени на възраст над 65 години, но тази препоръка се основава на предположението, че пациентите ще пробедат лечение, което е с ниски разходи.

Практически удобен за избор на кандидатите за измерване на КМП е предложеният по-долу алгоритъм (фигура 5).

Фигура 5. Алгоритъм за изследване на костната минерална плътност (по M.S. LeBoff, Osteoporosis – Guide to Prevention, Diagnosis and Treatment, 15 January 2002)



В публикувания през август 2012 г. Short Clinical Guideline CG146 на NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) оценка на фрактурния риск се прави при всички жени над 65 г и мъже над 75 г. Под тази възраст оценка на фрактурния риск се прави само при наличие на големи клинични рискови фактори – предшестващи фрактури, настоящо или често приложение на глюкокортикоиди, фамилност с бедрена фрактура, причини за вторична остеопороза, $BMI \leq 18\text{kg/m}^2$, тютюнопушене, прием на алкохол над 14 единици/седмично за жени и над 21 единици/седмично за мъже. При лицата под 50-годишна възраст не се прави оценка на фрактурния риск, освен ако не са налице големи рискови фактори – ранна менопауза, хронично приложение на глюкокортикоиди, предшестваща фрактура.

4.2. Инструменти за оценка на фрактурния риск

Разработени са различни инструменти за оценка на фрактурния риск въз основа на избрани рискови фактори за остеопороза и фрактури. У нас се препоръчва приложение на системата FRAX. Тя може да се прилага със и без данни за КМП (тоест само с отчитане на зададени клинични рискови фактори). Засега не са разработени формули, отчитащи фрактурния риск в българска популация и не може да бъде дадено становище, коя популация да се подбере за сравнение. Данните от FRAX допълват измерването на КМП и обикновената клинична оценка. Те имат особено място за:

- подпомагане на решението за започване на фармакологично лечение при наличие на понижена КМП ($T\text{-score} < -2,5$);
- мотивиране на пациента и подпомагане на неговия комплайнс;

5. ДИАГНОСТИКА НА ОСТЕОПОРОЗАТА И ПОНИЖЕНАТА КОСТНА МАСА

Според научната група на СЗО (1994 год.) диагностицирането на остеопорозата се основава на измерването на КМП (виж раздел „определение на остеопорозата“). Клинично диагнозата „усложнена остеопороза“ може да се постави при менопаузални жени и мъже след 50-годишна възраст, ако са претърпели голяма фрактура (на прешлен, бедро, хумерус или радиус) при минимална травма, при това независимо от стойностите на КМП (вкл. и при липса на измерване). Класификацията на СЗО според стойностите на

КМП и T- score се прилага при постменопаузални жени и мъже след 50-годишна възраст от бялата раса и важи само за двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) на лумбални прешлени, проксимален фемур и предмишница, както и за количествената компютърна томография (QCT) на прешлени или радиус.

Други техники като количественият ултразвук (QUS), измерват качества на костта, свързана с КМП.

Достъпните у нас технологии за измерване са изложени в таблица 4.

Таблица 4. Достъпни у нас технологии за измерване на КМП и асоциирани костни показатели.

Техника	Измервани места	Приложение
Двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA)	Поясни прешлени в предно-задна проекция, проксимален фемур, предмишница	Диагноза Прогноза на фрактурен риск Проследяване на възрастови промени в КМП и лечение
Периферна двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (pDXA)	Предмишница	Диагноза Прогноза на фрактурен риск Проследяване на възрастови промени в КМП
Количествена компютърна томография (QCT)	Прешленни тела	Диагноза Прогноза на фрактурен риск Проследяване на възрастови промени в КМП и лечение
Периферна количествена компютърна томография (pQCT)	Предмишница	Диагноза Прогноза на фрактурен риск Проследяване на възрастови промени в КМП
Количествен ултразвук (QUS)	Петна кост (предпочитана!), предмишница, тибиа	Прогноза на фрактурен риск

Златен стандарт за измерване и проследяване на КМП са двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA) на прешленни тела и проксимално бедро и количествената компютърна томог-

рафия (QCT) на прешленни тела. Като резервни методиките се ползват периферните рентгенови методиките – pDXA и pQCT. Количественият ултразвук (QUS) на петна кост (за предпочитане) се ползва само за стратифициране на риска от остеопороза и фрактури (като скринингово изследване).

5.1. Измерване на КМП (рентгенова остеодензитометрия)

5.1.1. Медицински показания за измерване на КМП (съгласно Международното Дружество по Клинична Дензитометрия, ISCD):

1. *Всички жени ≥ 65 -годишна възраст, независимо от рисковите фактори*

2. *Всички постменопаузални жени под 65-годишна възраст, които имат поне един рисков фактор за остеопороза, различен от естествената менопауза (виж раздел „рискови фактори за остеопороза“).*

3. *Жени в перименопауза със значими рискови фактори за фрактури като ниско телесно тегло, предшестващи фрактури или прием на увреждащи костта медикаменти.*

4. *Мъже ≥ 70 -годишна възраст.*

5. *Мъже под 70-годишна възраст, които имат значим рисков фактор за фрактури.*

6. *Всички възрастни, които са получили счупвания при минимална травма.*

7. *Всички лица със заболявания, причиняващи вторична остеопороза.*

8. *Всички лица, приемащи медикаменти, причиняващи вторична остеопороза или повишена костна загуба, например глюкокортикоиди в доза $\geq 7,5$ преднизон дневно за период над 3 месеца, супресионни дози щитовидни хормони, антиконвулсанти, хипнотици.*

9. *Всички жени, които смятат да провеждат фармакологично лечение с цел документиране на изходната КМП.*

10. *Всички жени, които провеждат фармакологично лечение с цел мониториране на терапевтичния ефект.*

11. *Нелекувани лица, при които установяването на повишена костна загуба би улеснило вземането на решение за започване на лечение.*

Като референтни да се ползват само бази данни за бялата раса (кавказка). При двата пола да се прилагат полово-специфични бази данни. За оценка на бедрото да се ползва базата данни NHANES III.

5.1.2. Двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия, DXA

Препоръчва се **измерване на гвете основни места** – прешленни тела в предно-задна проекция и проксимален фемуру [общо бедро (total hip) и бедрена шийка (femoral neck)] **при всички пациенти**.

Измерване на **предмишницата** (1/3 проксимален радиус) се препоръчва единствено, ако:

- прешленни тела в предно-задна проекция и проксимален фемуру не могат да бъдат измерени или правилно интерпретирани
- налице е първичен хиперпаратиреоидизъм
- налице е високостепенно затлъстяване (телесно тегло над допустимото за апаратите – в общия случай > 150-180 kg)

При измерването на прешленни тела (L1-L4) да се ползва предно-задната проекция. Фрактурирани или тежко деформирани прешлени се изключват от анализа. При разлики с над 1,0 стандартно отклонение в T-score на даден прешлен в сравнение със съседните му, той се изключва от анализа. Резултатът от измерването на лумбалната КМП следва да се основава на *поне два здрави прешлена*. Латералната проекция да не се ползва при мониториране ефекта от лечението, но може да се използва за поставяне на диагноза при очаквана тежка спондилартроза.

При измерване на проксимален фемуру за диагноза да се ползва *най-ниската измерена стойност на T-score на total hip или femoral neck* на недоминантния крак. За мониториране ефекта от лечението да се предпочита стойността от total hip. Засега не е ясно дали усреднената стойност от двата проксимални фемура (dual femur) предлага някакви предимства.

При измерване на предмишницата да се ползва за диагноза *само така наречения 1/3 proximal site – зоната около точката, която разделя дисталната от средната трета* на недоминантната предмишница.

Когато едновременно са измерени няколко места, за диагноза се ползва *най-ниският T-score*.

При невъзможност за едновременно измерване на прешлени и фемуру се препоръчва DXA на прешленни тела у жени на възраст до 65 години, а след 65 години – DXA на проксимален фемуру.

Следва да се прави разграничение между използването на КМП за диагностична класификация и оценка на фрактурния риск. Спад на КМП (T-score) с 1 стандартно отклонение се асоциира с увеличен фрактурен риск, както е показано на таблица 5.

Таблица 5. Повишение в пъти на фрактурния риск на трите най-важни предилекционни места при спад на КМП измерено от DXA с 1 стандартно отклонение.

	Клинични фрактури общо	Вертебрални фрактури	Бедрени фрактури
DXA прешлени	1,5 пъти	1,9 пъти	1,5 пъти
DXA цяло бедро	1,5 пъти	1,9 пъти	2,6 пъти

Следователно, за предсказване на риска от прешленни фрактури могат да се ползват с еднаква стойност данните от DXA на прешлени или бедро, докато за бедрените фрактури по-точно е измерването на самото бедро.

При оценка на фрактурен риск по FRAX да се прилагат само данните за КМП (абсолютна стойност) или T- score на бедрена шийка (femoral neck).

В **разчитането на изследването** с DXA освен демографските данни на пациента, данните за техниката на измерването и абсолютните стойности на КМП и T- и Z- score, следва да се включат наличните данни за рисковите фактори, оценката на фрактурния риск, евентуалните по-нататъшни диагностични или терапевтични препоръки, както и препоръки за по-нататъшно проследяване с DXA.

5.1.3. Остеодензитометрия на предмишница (pDXA)

Основното предимство на тази методика е ниската цена и лесната преносимост, както и ниската рентгенова радиация. Корелацията между измерените с тези техники величини и КМП на прешленни тела и бедрена шийка е твърде вариабилна и като цяло недостатъчно добра. Ето защо тези техники се ползват за оценка на общия или вертебрален фрактурен риск при жени наравно с клиничните рискови фактори (но не и при мъже).

Дензитометричната класификация на СЗО следва да се ползва само при рентгенова остеодензитометрия на проксималното място на предмишницата – т.нар. 1/3 proximal site.

Допуска се използването на периферни техники за идентифициране на лица с ниска вероятност за остеопороза, както и на лица, нуждаещи се от лечение, **при условие**, че за дадения апарат и в дадената популация са установени стойностите, под които се улавят 90% от всички случаи на аксиална остеопороза (точка на 90%-на чувствителност за откриване на лица с остеопороза).

Периферните техники не би трябвало да се използват за мониториране ефекта от лечението.

5.1.4. Количествена компютърна томография (QCT и pQCT)

Измерената с QCT трабекуларна КМП на прешленни тела (L1-L3) се прилага главно за оценка на вертебралния фрактурен риск при жени наравно с DXA на прешленни тела. Периферната количествена томография (pQCT) на дистален радиус при жени предсказва по-добре риска от бедрени, отколкото от прешленни фрактури. И двете методики могат да се ползват **като основание за започване на фармакологично лечение** на остеопорозата. И двете са подходящи за проследяване на възрастните изменения в КМП. За **проследяване на ефекта от фармакологичното лечение** обаче се ползва единствено трабекуларната КМП на прешленни тела.

Недостатъци на QCT в сравнение с DXA са по-високото лъчево натоварване на пациента и по-високата цена на изследването.

5.1.5. Оценка на прешленните фрактури с DXA (Vertebral Fracture Assessment , VFA).

С термина **Vertebral Fracture Assessment** се обозначава изобразяването с помощта на DXA-методиката на прешленните тела за откриване на вертебрални фрактури.

Показания за VFA:

• VFA има смисъл да се прилага, само ако резултатите биха повлияли клиничното поведение.

• Показани за VFA според Международното гружество по клинична дензитометрия (ISCD) са постменопаузалните жени с остеопения и:

а) едно от следните условия

- Възраст ≥ 70 години

- Анамнеза за смаляване на ръст ≥ 4 cm спрямо млада възраст

- Наблюдавано скорошно смаляване на ръст ≥ 2 cm

- Съмнение за предшестващи недокументирани прешленни фрактури

б) две или повече от следните условия

- Възраст 60 - 69 години

- Предшестваща невертебрална фрактура

- Смаляване на ръст с 2 до 4 cm

- Хронични заболявания, повишаващи риска от прешленни фрактури (тежка ХОББ, ревматоиден артрит и други)

• Показани за VFA според ISCD са мъже с остеопения и:

а) едно от следните условия

- Възраст ≥ 80 години

- Анамнеза за смаляване на ръст ≥ 6 cm спрямо млада възраст

- Наблюдавано скорошно смаяване на ръст ≥ 4 cm
- Съмнение за предшестващи недокументирани прешленни фрактури

б) две или повече от следните условия

- Възраст 70 - 79 години
- Предшестваща невертебрална фрактура
- Смаяване на ръст с 3 до 6 cm
- Хронични заболявания, повишаващи риска от прешленни фрактури (тежка ХОББ, ревматоиден артрит и други)
 - Лечение с антиандрогени или след орхиектомия
 - Лица от двата пола на лечение с глюкокортикоиди (≥ 5 mg prednisone дневно за ≥ 3 месеца).

Диагнозата на прешленните фрактури с VFA се извършва както при стандартните рентгенограми и включва задължително зрителна и морфометрична оценка. **Полуколичественият метод на Harry Genant е златен стандарт** за оценка на прешленните фрактури с VFA (виж раздел „конвенционални рентгенови изследвания“). Количествените морфометрични методики могат да се прилагат за допълнителна оценка на тежестта на фрактурите, но не и за поставяне на диагноза. Проследяване на анатомията на прешленните тела с VFA се извършва основно при наличие на една или повече високостепенни фрактури или > 2 фрактури от 1 степен или съмнение за фрактури вследствие на злокачествен процес.

Другите съвременни приложения на методиката DXA като трабекуларен костен score (Trabecular Bone Score, TBS), оценка на геометрията на бедрената шийка (Hip geometry assessment), на разпределението на КМП по протежението на изследваната площ (Finite element analysis) или на механичните свойства на костта (индекси като CSII и други) могат да се ползват в допълнение към стандартните измервания на КМП, но тяхната роля и значение засега не са напълно изяснени и не се препоръчват като част от рутинната клинична практика.

5.1.6. Противопоказания за извършване на рентгенова остеодензитометрия

Медицински противопоказания за остеодензитометрия са наличие, когато изследването е **технически невъзможно** (поради причини от страна на пациента) или **би могло да увреди здравето на пациента** (рентгеновите измервания). Пример за първия случай е невъзможност за извършване на централна DXA поради невъзможност за лежане по гръб в продължение на няколко минути, по-

ради наличие на артефакти (протези, имплантати), анатомични отклонения и сруги. Вторият случай обхваща вредите от йонизиращото лъчение при рентгеновата абсорбциометрия. Противопоказание за рентгенова абсорбциометрия е **наличието или съмнението за бременност**, извършено в последните 7 дни радиоизотопно или рентгеноконтрастно изследване, детска възраст (относително противопоказание).

5.1.7. Диагностициране на остеопороза с рентгенова абсорбциометрия при специфични групи лица:

• Диагноза при постменопаузални жени

Прилагат се критериите на СЗО за T-score. Използва се **най-ниският измерен от T-score на прешленни тела, усреднено бедро (total hip) или бедрена шийка (femoral neck)**. T-score на проксимален радиус (1/3 proximal radius) се ползва като резервен само при невъзможност за измерване на прешлени или фемур.

• Диагноза при мъже

Дензитометричните критерии на СЗО не могат да се прилагат автоматично. Класификацията според **T-score се прилага при мъже на възраст ≥ 50 год.** T-score се изчислява спрямо мъжка референтна база данни. **При мъже под 50-годишна възраст не се ползва T-score, а Z-score (виж по-долу) и то в съчетание с наличието на фрактури или оцененния фрактурния риск.**

• Диагноза при пременопаузални жени

Дензитометричните критерии на СЗО не могат да се прилагат автоматично. Прилага се **Z-score**, отразяващ броя стандартни отклонения, с които измерената КМП на жената се отличава от тази на връстничките.

Остеопороза може да се приеме, ако са налице причини за вторична остеопороза – заболявания или прием на медикаменти.

• Диагноза при деца и погравстващи от двата пола до 20-годишна възраст

Препоръчва се **приложението на Z-score, а не на T-score.**

Диагнозата «остеопороза» не може да се основава единствено на дензитометричните критерии, а включва и наличието на фрактури.

Може да се ползва **понятието «ниска за възрастта КМП» при наличие на Z-score $\leq -2,0$ SD.**

За изчисляване на Z-score да се ползват утвърдени педиатрични референтни бази данни.

Препоръчвани места за измерване са прешленни тела и цяло тяло.

Ролята на КМП за оценка на фрактурния риск при деца и подрасстващи е неясна.

Използване на Z-score

Z-score ни дава информация дали КМП на даден индивид е твърде различна от тази на неговите връстници. **Z-score има две основни приложения:**

1. **При постменопаузалните жени и мъжете над 50-годишна възраст Z-score $\leq -2,0$ SD е показание да се търси и изключи евентуална вторична причина за остеопороза.** Такъв Z-score означава, че КМП на изследвания индивид е по-ниска от 5-ия перцентил на популацията, т.е. 95% от общото население от неговия пол и възраст имат по-висока КМП.

2. **При децата, пременопаузалните жени и мъжете преди 50-годишна възраст Z-score $\leq -2,0$ SD се обозначава като „ниска за възрастта КМП“** и в съчетание с клинични, рентгенови или лабораторни критерии представлява еквивалент на диагнозата остеопороза при постменопаузалните жени, но подходът е различен.

5.1.8. Повторни измервания на КМП (само за DXA)

Повторни измервания на КМП се прилагат на същия апарат, на който са извършени изходните. Сравнение на стойности на КМП, измерени с различни апарати, не се препоръчва.

Повторни измервания на КМП се прилагат в два случая:

1. *При пациенти, които не се лекуват, с цел определяне размера на годишната костна загуба и препоръка за лечение при бърза загуба ($>3,0\%$ годишно). Такова измерване има смисъл само, ако пациентът е съгласен да започне фармакологично лечение.*

2. *За мониториране ефекта от провежданото фармакологично лечение и ограничаване на евентуалните неотговарящи на лечението (при тях е налице прогресираща костна загуба, независимо от добрия комплайънс с лечението). Мониториране на терапията се извършва с измерване на КМП на прешленни тела, а в отделни случаи – и на бедрена шийка. Като **неотговарящи на лечението** се обозначават тези лекувани пациенти, които имат намаление*

на КМП за 1 година с $\geq 7\%$ на едно от двете измервани места или с $\geq 3\%$ и на двете. Липсата на отговор на КМП налага проверка на комплайънса, както и изключване на причини за вторична остеопороза.

Повторни измервания на КМП се прилагат на следния интервал от време:

1. В общия случай – когато промяната на КМП надхвърли най-малката статистически значима разлика, произлизаща от грешката на възпроизводимостта на дадения апарат (таблица 6).

2. В случай на провеждано скъпоструващо фармакологично лечение – 1 година след началото му, а при доказване на благоприятен ефект – на по-големи интервали от време.

3. В случай на очаквана бърза костна загуба (напр. лечение с глюкокортикоиди, хиперпаратиреоидизъм и други) се позволява и по-често мониториране.

Таблица 6. Възпроизводимост на резултатите in vivo от DXA и QUS - най-малка значима промяна (LSC в абсолютна стойност и %) – български данни.

Метод и място на измерване	Най-малка значима разлика абсолютна стойност	Най-малка значима разлика в %
DXA прешлени	0,026 g/cm ²	3,6 %
DXA Total hip	0,019 g/cm ²	2,5 %
DXA Femoral neck	0,023 g/cm ²	3,7 %
QUS рагнус - SOS	65,76 m/sec	1,6 %
QUSnema – QUI/Stiffness	6,32 Unit	9,3 %

5.1.9. Контрол на качеството

1. Задължително е **ежедневното калибриране** на апаратите с предоставения от производителя фантом. Резултатите (графиките) от калибрирането подлежат на редовен визуален оглед и оценка по правилата на Shewart.

2. Краткосрочната **възпроизводимост in vivo (CV %)** се изчислява, като група от 15 обекта се изследват 3-кратно или 30 обекта – двукратно. След това се изчислява **най-малка значима промяна (LSC)** – виж софтуер за автоматично изчисляване на

www.iscd.org. Прилагат се изискванията на Международното дружество по клинична дензитометрия (ISCD) за **максимално допустима грешка**:

a) Lumbar Spine: CV 1,9% (LSC=5,3%)

b) Total Hip: CV 1,8% (LSC=5,0%)

c) Femoral Neck: CV 2,5% (LSC=6,9%)

3. Тези измервания и изчисления *in vivo* се извършват **от всеки оператор поотделно и усреднено** за остеодегензитометричния кабинет, както и при всяка помяна на апаратите. **При наухвърляне на максимално допустимата грешка извършваните измервания върху пациенти не се признават за достоверни** до отстраняване на проблема.

4. Контролът на качеството и възпроизводимостта на резултатите са отразени и в **Методическото указание за контрол на качеството на апаратите за диагностика и скрининг на остеопорозата на МЗ и НЦРРЗ**.

5. Следва да се спазват изискванията на ISCD за *информацията, съдържаща се в разпечатките от остеодегензитометрията*. Строго се спазват законовите и нормативни актове за регистрация на апаратите и лицензиране на работещите с тях.

5.2. Количествен ултразвук на костта (Quantitative Ultrasound)

У нас се прилагат количествен ултразвук (QUS) на петна кост (трансверзален ултразвук) и дистален радиус (аксиален ултразвук). За приложение в клиничната практика при съмнение за остеопороза е **утвърден (валидиран) само количественият ултразвук на петна кост**.

QUS не измерва КМП, а две величини – скорост на звука, SOS (Speed of Sound, sound velocity, в m/sec) и широколентово затихване на звуковия сигнал, BUA (Broadband Ultrasound Attenuation, в dB/MHz). Първата величина (SOS или VOS) отразява еластичния модул на костта и непряко – нейното калциево съдържимо, докато за втората (BUA) се допуска, че отразява и броя, разпределението и анизотропността на костните гредички, т.е. костната микроархитектоника. В някои апарати софтуерът комбинира двете величини в една единствена, наричана **Stiffness index или QUI** и др. Така комбинираната величина представлява **най-добро приближение между измерваните с QUS скорост и затихване на звука и истинската КМП или фрактурния риск**.

Основните положения за работата с количествения ултразвук съгласно практиката в Европейския съюз (ЕС) са изложени по-долу:

1. Няма данни в подкрепа превъзходството на един или друг вид апарат за количествен ултразвук. **Много по-важна е правилната работа** с него! Това налага обучение на технолозите и методичен контрол.

2. Количественият ултразвук е независима от DXA утвърдена **методика за оценка на фрактурния риск** при постменопаузални жени (за фрактури на бедро, прешлени или общ фрактурен риск) и мъже след 65 годишна възраст (за фрактури на бедро и невъртебрални фрактури). Намаление с едно стандартно отклонение на параметрите на количествения ултразвук се асоциира с по-малко повишение на фрактурния риск (1,5–1,6 пъти), в сравнение с идентично по големина намаление на КМП (1,6–2,0 пъти).

3. **Не може да се прави сравнение между КМП и параметрите на количествения ултразвук**, нито пък между различните апарати за количествен ултразвук. Информацията, получена с тях, не е взаимозаменяема.

4. Количественият ултразвук **не може да се ползва за поставяне на диагноза** остеопороза.

5. При използване на специфични прагове на ултразвуковите параметри на костта количественият ултразвук може да се ползва като скринингова методика, предхождаща DXA (фигура 6). В съчетание с клиничните рисковни фактори QUS може **да отграничи категорията лица с нисък фрактурен риск**, които не се нуждаят от по-нататъшна диагностика.

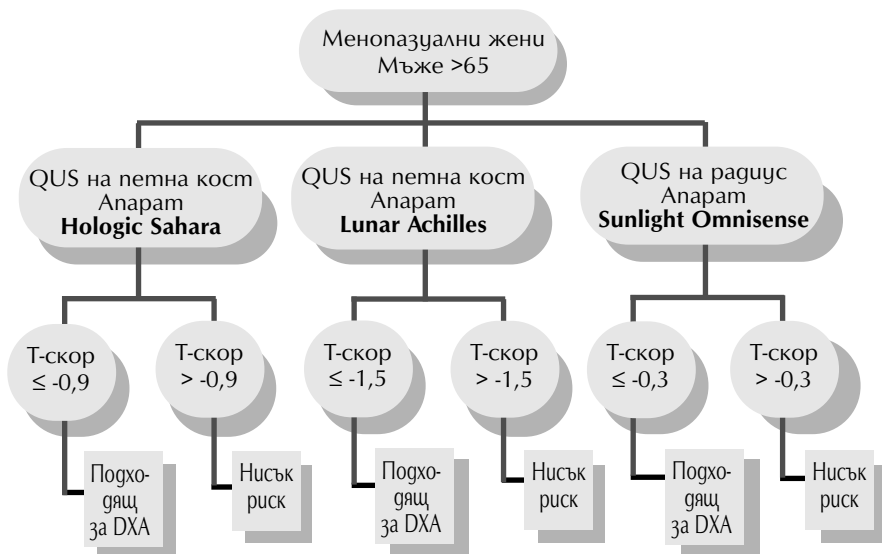
6. **При липса на достъп до измерване с DXA** и при използване на специфични прагове на ултразвуковите параметри на костта (обичайно T-score <-2,5) в съчетание с клиничните рисковни фактори количественият ултразвук **може да се ползва като показание за започване на фармакологично лечение** на остеопорозата.

7. **Не се разрешава приложение на QUS за контрол на фармакологично лечение, нито като основание за реимбурсирането му.**

5.3. Конвенционални рентгенови изследвания

Те са подходящи за откриване на вече налични фрактури. При оценка на профилните рентгенограми на гръдни и поясни прешлени е уместно да се търсят деформитети. Деформитетът е най-широко използваният критерий и се определя при измерването на вертикалната височина на тялото на прешлена по предния ръб, в

Фигура 6. Алгоритъм за скрининг на кандидатите за DXA с количествен ултразвук (български данни)



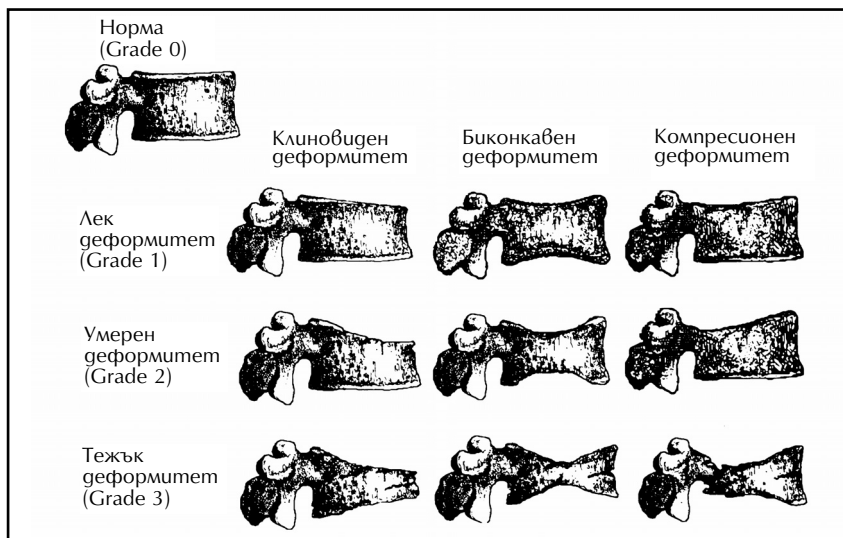
центъра (или средна позиция) и по задния ръб на латерални проекции на гръбначния стълб. Ако тези измерени стойности се различават една от друга или от същите измервания върху съседни прешлени с 20% или повече, счита се, че гръбначният стълб е с фрактурирен деформитет.

Полуколичественото визуално степенуване на вертебралните фрактури по Н. К. Genant (фигура 7) се разделят на:

1) по вид – клиновидна, биконкавна, компресионна;

2) по степен – лека (20-25%), средна (25-40%) и тежка (40%) според процента загуба от височината на прешлена.

Фигура 7. Полуколичествена вертебрална морфометрия по Harry Genant „златен стандарт“ за оценка на вертебралните фрактурни деформации



Оценка на КМП от обикновени рентгенови снимки не е възможна. Не може да се прилага лечение, основано единствено на резултати от конвенционални рентгенограми, тъй като това би довело до лекуване на голям брой и здрави хора.

Указанията за клиничната практика се свеждат до:

1. Конвенционалните рентгенограми не бива да се ползват за диагноза или изключване на остеопороза.
2. Когато на конвенционалните рентгенограми се вижда „тежка остеопения“, е уместно назначаването на DXA.
3. Наличието на прешленни фрактури/деформитети следва да се включва в описанието на снимките и да се предлага понататъшно диагностично поведение.

5.3. Биохимични маркери на костния обмен

Маркерите на костно формиране включват: серумен остеокалцин, специфична за костите алкална фосфатаза и проколаген I карбокситерминален пропептид (PICP). Маркери на костната резорбция са: уринният пиридинолин (PYR), уринният дезоксипиридино-

нолин (DPD), както и колаген тип I кръстосано свързан N-телопептид (NTX) и колаген тип I кръстосано свързан C-телопептид (CTX). У нас се изследват рутинно серумен остеокалцин, уринен DPD и серумен beta-CrossLaps.

Резултатите от измерванията на биохимичните костни маркери се характеризират с висока степен на вариабилност, която бива неконтролируема и контролируема. Сред неконтролируемите източници на вариабилност се нареждат: пол, възраст, бъбречна функция, бременност, фрактури, обездвижване, някои лекарства (антирезорбтивни, глюкокортикоиди, антиконвулсанти, тиазидни диуретици, орални контрацептиви и др.), както и някои заболявания (болест на Paget, хипертиреоидизъм, хиперпаратиреоидизъм, анорексия, карцином на млечна жлеза, заболявания на черен дроб и бъбреци). Към контролируемите източници на вариабилност се причисляват физическата активност, диетичен режим, сезонност, денонощен ритъм на секреция.

Маркерите на костно формиране и разграждане имат значение като показател за костна загуба при жени в менопауза. Чрез определяне интензитета на костната обмяна могат да бъдат идентифицирани постменопаузалните жени, които губят по-бързо костна маса.

При проучвания сред популацията се установява, че маркерите на костно разграждане имат прогностична стойност за определяне на фрактурния риск. В същото време, прогностичната им стойност при оценяване на отделните индивиди все още не е потвърдена.

Биохимичните маркери на костен обмен нямат роля при поставянето на диагнозата „остеопороза“, но те са определящ фактор при взимане на решение за лечение.

Маркерите на костния обмен намират приложение също така при мониториране на провежданото антирезорбтивно лечение при постменопаузални жени. Нормализирането им след антирезорбтивно лечение показва наличието на фармакологично въздействие върху костните клетки, следователно потвърждава комплайънса на пациента и предполага успех на провежданото лечение. Маркерите на костен обмен могат да бъдат измерени при започване на фармакологичното лечение и повторно между 3-ия и 6-ия месец от провеждането му. Спад на beta-CrossLaps с над 40% спрямо изходните стойности е предиктор на положителен терапевтичен ефект.

При лечение със Стронциев ранелат не се налага проследяване с маркери на костен обмен.

Съвременната роля на биохимичните маркери на костен обмен е мониториране на антирезорбтивната терапия при постменопаузални жени и предсказване на положителен отговор към нея или откриване неотговарящите към лечението. У нас се прилагат основно маркерите остеокалцин (серумен маркер на изграждане) и бета-крослапс (серумен маркер на разграждане) или деоксипиридинолин (уринен маркер на разграждане).

5.4. Стандартни биохимични изследвания

Веднъж поставена диагнозата остеопения или остеопороза налага изключване на първично заболяване, което да я обуславя. Изключването на вторична остеопороза е важно условие за започване на лечение. Лабораторният минимум за изключване на някои често причини е представен в таблица 7.

Таблица 7. Лабораторен минимум за изключване на причини за вторична остеопороза.

Видове изследвания	Диференциална диагноза
хемоглобин, хематокрит и левкоцити	изключване на кръвно заболяване
СУЕ, общ белтък (евентуално албумин)	изключване на миелом и ревматологично заболяване
серумен креатинин и определяне на изчислена гломерулна филтрация	изключване на ХБЗ
серумен калций, фосфор, алкална фосфатаза; 24-часова калциурия или уринно съотношение калций/ креатинин	изключване на хиперпаратиреоидизъм и ренална хиперкалциурия
кръвна захар чернодробни ензими	изключване на захарен диабет изключване на напреднали чернодробни заболявания

При наличие на показания в скрининга се включват и измерване на тиреотропния хормон (TSH) в серума – за изключване на тиреотоксикоза, паращитовиден хормон (PTH) и серумно ниво на

25(OH)D – за изключване на хиперпаратиреозидизъм и недостиг на витамин D.

Посочените по-горе изследвания са необходими, когато е налице:

- съмнение за наличие на заболяване, обуславящо ниската костна маса
- наличие на $Z\text{-score} \leq -2,0 SD$

6. НЕФАРМАКОЛОГИЧНИ ГРИЖИ ЗА ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЕОПОРОЗАТА

Основополагащ принцип е промяната в начина на живот като се намали влиянието на модифицируемите рискови фактори и се засили това на протективните фактори, към които спадат храненето и физическата активност.

6.1. Хранене

1. Адекватният прием на калций и витамин D с храната е от съществено значение за предотвратяване на остеопорозата и е основно допълнение към профилактичното лечение.

2. Калций и витамин D не трябва да се използват самостоятелно за лечение на остеопороза; но в същото време калций и витамин D с храната са съществено допълнение към лечението за остеопороза.

3. Препоръчваният прием на калций от всички източници (където „всички източници“ означава храната), е следният:

- а) Деца преди пубертета (възраст 4–8 години) – 800 mg/дневно
- б) Подрастващи (възраст 9–18 години) – 1300 mg/дневно
- в) Жени преди менопауза – 1000 mg/дневно
- г) Мъже след подрастваща възраст и до навършване на 50 години – 1000 mg/дневно
- д) Менопаузални жени – 1500 mg/дневно
- е) Мъже на възраст над 50 години – 1500 mg/дневно
- ж) По време на бременост и кърмене – 1000 mg/дневно

4. Калциев прием до 2500 mg дневно не представлява риск за поява на хиперкалциурия или нефролитиаза. При лица с нарушена бъбречна функция следва да се избягва прекалената субституция с калций (>2500 mg дневно).

5. **При планиране и оценка на калциевата набавка** да се има предвид следното:

а) при прием на нормална храна без млечни белтъци се набавят около 380 mg елементарен калций

б) при прием на богати на калций храни да се ползват ганните за съдържанието на калций и витамин D, посочени в таблица 8.

в) при прием на калциеви таблетки да се отчита съдържанието им на елементарен (йонизиран) калций според указанията на производителя, а при липса на такива – както следва: калциев глюконат – средно 9,8% от общото калциево съдържание, калциев лактат – средно 12%, калциев цитрат – около 21%, калциев карбонат – около 40%. При намалена или липсваща стомашна секреция на солна киселина не се препоръчва приложението на калциев карбонат (не се йонизира в достатъчна степен).

6. Дневен прием от 1000 mg калций се набавя най-лесно с прием на половин литър прясно мляко, съчетано с 50 г сирене или кофичка кисело мляко.

7. Приемът на достатъчно количество калций с храната води до по-голямо увеличение на КМП в сравнение със случаите, които са суплементирани с калциеви препарати (Napoli N et al. Effects of dietary calcium compared with calcium supplements on estrogen metabolism and bone mineral density. Am J Clin Nutr 2007 May;85(5):1428-33). Това отново подчертава изключителната важност на коректната диета в цялостния терапевтичен план.

8. За лица, при които излагането на слънце не е достатъчно, се прилагат лекарствените форми на витамин D. Витамин D₃ (холекалциферол) се предпочита пред витамин D₂ (ергокалциферол).

Препоръчваният дневен прием на витамин D от всички източници (където „всички източници“ означава цялата храна заедно с хранителните добавки и инсолацията) според Institute of Medicine от 2011 година, е следният:

- Мъже и жени под 65 години – ≥ 600 IU (15 μ g) дневно
- Мъже и жени над 65 години – ≥ 800 IU (20 μ g) дневно

При мъже и жени с доказан дефицит на витамин D се препоръчват 2000-4000 IU (50-100 μ g) дневно за 6-8 седмици и след това 1000-2000 IU (25-50 μ g) дневно.

Тъй като обичайното хранене осигурява средно до около 100 IU (2,5 μ g) дневно, то би следвало практически цялото количество да се осигурява от добавка през устата, прилагана дневно, седмично или при невъзможност – месечно.

Продукт(количество)	Съдържание
Рибено масло (чаена лъжичка)	~ 400–1,000 IU
Сьомга, пресна, ДИВА (100 г)	~ 600–1,000 IU
Сьомга, пресна, от ферма (100 г)	~ 100–250 IU
Сьомга консерва (100 г)	~300–600 IU
Сардини, консерва (100 г)	~300 IU
Скумрия, консерва (100 г)	~250 IU
Риба тон, консерва (100 г)	~236 IU
Гъби шиитаке, пресни (100 г)	~100 IU
Жълтък (1)	~20 IU
слънце, цяло тяло	~20,000 IU

Всички пациенти с остеопороза, при които се провежда антиостеопорозно лечение, трябва да получават минимум 800 IU витамин D дневно, за да се осигури оптимален ефект от лечението.

9. Повишеният **прием на белтъци** има положителен ефект върху риска от фрактура на бедрото при мъже и жени. Не трябва да се прекалява и с висок белтъчен прием и особено с месо, поради повишаване на подкисляването на урината и свързаната с това повишена загуба на калций с урината.

10. Приемът на много **кофеин (> 4 чаши кафе/дневно)** е със значима връзка с фрактурите на бедрото при мъже и жени.

11. Осигуряването на **допълнително количество магнезий и цинк** няма значим ефект върху риска от фрактура на бедрото.

12. Употребата на **флуорирани води** няма значим ефект върху фрактурния риск.

6.2. Физическа активност и предотвратяване на паданията

Физическата активност има благоприятен ефект върху структурата на костите и тяхната сила, както и върху мускулната сила и двигателната координация. Физическата активност намалява риска от падания. Използването на спортни уреди и пригодени програми за физическа активност са ключов елемент при

Таблица 8. Приблизително съдържание на калций в често използвани храни (по БДС)

Продукт	Съдържание на калций в 100 g
МЛЯКО И МЛЕЧНИ ПРОИЗВЕДЕНИЯ	
Прясно мляко краве пастьоризирано	128 mg
Кисело мляко краве	115 mg
Сирене бяло саламурено овче	472 mg
Сирене бяло саламурено краве	518 mg
Кашкавал от овче мляко	365 mg
Кашкавал от краве мляко	362 mg
Извара от обезмаслено мляко безсолна	71 mg
РИБИ	
Пъстърва	23 mg
Шаран	34 mg
Скумрия океанска	79 mg
Мерлуза	41 mg
ПТИЦИ И ЯЙЦА	
Кокошки	200 mg
Яйце кокоше	56 mg
МЕСО И МЕСНИ ПРОИЗВЕДЕНИЯ	
	Средно 9-11 mg
ЗЕЛЕНЧУЦИ	
Домати	12 mg
Зеле	50 mg
Карфиол	32 mg
Картофи	18 mg
Коприва	716 mg
Краставици	26 mg
Лук стар	18 mg
Чеснов лук стар	30 mg
Ориз 1 чаша	33 mg
ПЛОДОВЕ	
	Средно 20 mg
ТЕСТЕНИ ПРОИЗВЕДЕНИЯ	
Хляб	22-26 mg
1 кифла	20 mg
Баничка с извара и яйце	31 mg
Шоколад фин млечен	228 mg
Вафла/палачинка (с яйце и мляко)	120 mg

възрастните хора, особено живеещите в домовете за стари хора.

Упражненията с малки тежести, както и упражненията за сила водят до затържане нивото на КМП. Физическите упражнения през пубертета могат да бъдат практически ефикасни за развитието на здрави кости. Динамичните упражнения водят до подобряване на КМП едновременно при момчета и момичета. Динамичните упражнения и спортове са по-ефикасни при всички възрастови групи, отколкото упражненията за сила, издръжливост или дейности без натоварване с тежести.

И при мъже, и при жени, прекалената физическа активност, като бягане на дълги разстояния, може да бъде вредна.

По-високото ниво на физическа активност при средната възраст е съпроводено с намален риск от фрактура на бедрото в по-напреднала възраст.

Програмите за физическо натоварване, съставени индивидуално, и включващи упражнения за сила на мускулатурата, тренировка за двигателна устойчивост, координация и ходене, които са с продължителност над 1 година, са ефикасни по отношение намаляване на паданията и травмите.

6.3. ПРЕПОРЪКИ:

1. Деца, особено навлизащите или преминаващи през пубертета, трябва да бъдат насърчавани да участват в динамични упражнения или спортове (основно групови и на игрище).

2. През целия си живот, както мъже, така и жени, следва да бъдат насърчавани да се упражняват физически, особено с натоварващи упражнения, включващи динамичен компонент.

3. При по-възрастните мъже и жени рискови за падане и вече падали, индивидуално съставените програми са на база оценка на състоянието и съдържат упражнения за повишаване на силата и баланса, където е нужно, по характер са мултидисциплинарни и трябва да станат достъпни за всички.

7. ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЕОПОРОЗАТА

Цели на лечението:

1. Намаляване честотата на новите фрактури;
2. Намаляване на свързаната с фрактури болестност;
3. Повлияване на рисковите фактори – основно КМП и падания;

Групи медикаменти:

7.1. Антирезорбтивни антиостеопорозни средства:

7.1.1. Бифосфонати

Прилагат се 4 бифосфоната – Alendronate (табл. 70 mg 1 път седмично), Risedronate (табл. 35 mg 1 път седмично), Ibandronate (табл. 150 mg 1 път месечно или 1 ампула 3 mg интравенозно на всеки 3 месеца), Zoledronate (1 ампула 5 mg интравенозно 1 път годишно). Те подтискат костната резорбция чрез влиянието си върху остеокластите - директно подтискане на синтеза на ДНК и / или на мевалонатния път. Бифосфонатите понижават вертебралния и невертебралния фрактурен риск. Всички те (без Ibandronate) понижават и риска от счупвания на бедрената шийка. Загължително условие за правилното приложение на бифосфонатите е тяхното комбиниране с витамин D и евентуално калциеви препарати (при пациенти след 60-65 годишна възраст)

Alendronate

Alendronate е показан за лечение на остеопороза при жени и мъже и се прилага в еднократна седмична доза Alendronate (70 mg). В момента се ползва и комбинирана седмична форма с добавен витамин D – 2800 и 5600 UI. Използваните в миналото лекарствени форми с ежедневно приложение на 5 или 10 mg Alendronate днес почти не се прилагат поради повишения риск от гастро-интестинални странични действия и неудобството за пациента.

Alendronate е обстойно проучен при лечение на остеопороза. Ефикасността му е проучена при две големи популации постменопаузални жени – една с и една без предхождащи вертебрални фрактури (Fracture Intervention Trial - FIT study). В групата с вертебрални фрактури, лечението с Alendronate намалява честотата на фрактурите на прешлени, бедро и китка с около 50% за период от 3 години; рискът от множествени вертебрални фрактури е намален с 90%.

Противофрактурната ефикасност на Alendronate е проучена и при постменопаузални жени без предхождащи вертебрални фрактури. Alendronate повишава стойностите на КМП във всички измерени места и значимо намалява (36%) честотата на клиничните вертебрални фрактури при жени с остеопороза. Проучването FOSIT показва намаление и на честотата на невертебралните фрактури за 1 година при постменопаузални жени с T-score < -2,0SD. Десетгодишното проследяване на жени с остеопороза, лекувани с Alendronate показва продължаващо повишаване на

КМП (с общо 13,7% на прешленни тела и с 10,3% на трохантера), както и трайна антифрактурна ефективност, която не намалява с времето. Проследяването на остатъчния ефект след спиране на лечението с Alendronate показва известно задържане на спада в КМП и повишаването на маркерите на костно ремоделиране за период до 5 години.

Основните противопоказания за приложение на бифосфонати, вкл. Alendronate, са известна свръхчувствителност към препарата, хипокалциемия, бременност и кърмене, заболявания на ГИТ (езофагит, ахалазия на хранопровода, язвена болест, стриктури и други) и значимо бъбречно увреждане (гломерулна филтрация под 30 ml/min.)

В резюме, Alendronate има благоприятен ефект по отношение предотвратяване фрактури на гръбначния стълб, бегрената шийка и други невертебрални фрактури при постменопаузални жени. За 10-годишно приложение на Alendronate КМП нараства прогресивно с 13,7% на прешленни тела и 10,3% на трохантера.

• **Лечение с Alendronate при мъже.** Alendronate е бил проучван при лечение на остеопороза при мъже и е установено, че значително повишава КМП като намалява вертебралните фрактури.

• **Alendronate при индуцирана от глюкокортикоиди остеопороза.** Проучванията при индуцираната от глюкокортикоиди остеопороза са насочени към 2 групи: тези, които започват превантивно лечение в началото на глюкокортикоидно лечение и тези провеждащи продължително глюкокортикоидно лечение, които трябва да бъдат лекувани за остеопороза.

Alendronate е проучван и при пациенти със синдрома на Cushing. Alendronate е ефикасен при всички групи, в това число мъже, пременопаузални и постменопаузални жени. Alendronate е ефикасен едновременно при профилактика и при лечение на индуцирана от глюкокортикоиди остеопороза и намалява риска от вертебрална фрактура.

Alendronate се приема за лечение на първи избор за постменопаузни жени с доказана остеопороза, които са с висок риск за фрактура. Има достатъчно данни, че той предотвратява едновременно вертебрални и невертебрални фрактури, включително фрактури на бедрото. Бифосфонатите (Alendronate, Zolendronate), заедно с РТН са лечение, което е доказано ефикасно за намаляване на вертебралните фрактури при индуцирана от глюкокортикоиди остеопороза.

Alendronate е ефикасен при снижаване на риска от фрактура при високорискови пациенти, като ефектът се наблюдава още през първата година след започване на лечението.

ОБОБЩЕНИЕ

При постменопаузни жени с остеопороза Alendronate е ефикасен по отношение предотвратяване на вертебрални и невертебрални фрактури.

При жени в менопауза с риск за развитие на остеопороза, Alendronate е ефикасен за поддържане на КМП на гръбнак и феморална шийка.

При мъже с остеопороза Alendronate е ефикасен при предотвратяване на вертебрални фрактури.

При глюкокортикоидно индуцирана остеопороза при мъже и постменопаузни жени Alendronate е ефикасен при предотвратяване на вертебрални фрактури.

Risedronate

Risedronate е показан за лечение на остеопороза при жени и мъже и се прилага в еднократна седмична доза 35 mg. Проучванията VERT-1, VERT-2 показват неговата ефективност върху гръбначните фрактури, а проучването HIP (Hip Intervention Program) – и върху негръбначните фрактури. В проучването HIP при жени с доказана остеопороза и на възраст 70-79 години Risedronate е намалил с 40% риска от нови бедрени фрактури за период от 3 години. Има данни, че в сравнение с другите бифосфонати, антифрактурният ефект на Risedronate настъпва най-рано след началото на лечението (още в първите месеци), но пък при спиране на приема му най-рано се изчерпва (в рамките на 1-3 години). Ефективността и поносимостта на Risedronate са изпитвани в проучвания с продължителност до 7 години.

Той се явява средство на първи избор за лечение на остеопороза подобно на останалите бифосфонати.

Ibandronate

Ibandronate се предлага в интермитентен перорален прием от 150 mg 1 път месечно или под формата на интравенозна инфузия 3 mg 1 път на 3 месеца. Показан е за лечение на постменопаузална остеопороза. Данните за ефективността на перорален Ibandronate са основно от проучването BONE. При перорален ежедневен прием в рамките на 3 години в сравнение с плацебо е постигнато намаление на новите гръбначни фрактури с 62%. Понижение на честотата на невертебралните фрактури със средно 66% е имало само в подбрани подгрупи (такива с предшестващи фрактури на прешлените или T-score на цялото бедро под $-3,0SD$). Допълнителни проучвания (MOBILE) подкрепят хипотезата за био-еквивалентност при еднократен месечен прием на 150 mg Ibandronate. Намалената честота на приема редуцира и свързаните с бифосфонатите гастро-интестинални странични действия. Постмаркетингови обсервационни проучвания регистрират ефективност и по отношение на бегрени фрактури.

Неинфериорността по отношение на КМП на венозното приложение на 3 mg Ibandronate на всеки 3 месеца в сравнение с ежедневното му перорално приложение е доказана в проучването DIVA.

ОБОБЩЕНИЕ

1. При постменопаузни жени с остеопороза Ibandronate е ефикасен по отношение предотвратяване на вертебрални фрактури.
2. При постменопаузни жени с остеопороза Ibandronate е ефикасен по отношение предотвратяване на невертебрални фрактури само при наличие на T-score $-2,5SD$ на гръбнака и на предшестващи фрактури на прешлените или при T-score на цялото бедро под $-3,0SD$.

Zoledronate

Zoledronate се прилага 1 път годишно в доза от 5 mg в интравенозна инфузия (за над 30 минути). Препаратът е показан за лечение на остеопороза при постменопаузални жени, за мъже, както и за лечение на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза. Понижава честотата на вертебралните, невертебралните и бегрените фрактури. Резултатите от 3-годишното проучване HORIZON показват понижаване броя на морфометричните гръбначни

фрактури със 70%, а рискът от фрактури на бедрената кост (свързани със значителна смъртност сред хората в по-голяма възраст) е редуциран с 41%. Невертебралните, клиничните и клиничните вертебрални фрактури са били намалени съответно с 25, 33 и 77%. Доказва се и статистически значима промяна в двата най-важни сурогата на фрактурния риск – костната минерална плътност и биохимичните маркери на костен обмен. Zolendronate е единственият бифосфонат, прилаган в клинично изпитване след прясна бедрена фрактура – доказано е понижаване на честотата на последващите фрактури (HORIZON recurrent fracture trial). Налице са и данни за петгодишно приложение на Zolendronate.

Той се явява средство на първи избор за лечение на остеопороза подобно на останалите бифосфонати.

Интравенозни форми на бифосфонатите – Ibandronate (3 mg на 3 месеца) и Zolendronate (5 mg годишно) – допълнителни указания

Показани за това лечение са основно пациенти, при които:

- има противопоказания за приложение на перорални бифосфонати (тежко болни в легнало положение, лица с проблеми от гастро-интестиналния тракт и други), а останалите средства са неподходящи или неефективни;

- са налице заболявания, които компрометират абсорбцията на лекарственото вещество при перорална употреба;

- е налице обосновано съмнение за придържане към лечението с перорален бифосфонат (поява на нови фрактури, спад на КМП едновременно на две изследвани места или неподтискане на костните маркери).

Основното **странично действие** на този вид препарати са грипopodobни симптоми, преминаващи в рамките на няколко дни. Задължително условие за приложението им е поне 2-седмична подготовка с добавяне на калций и витамин D, с цел нормализиране серумните им нива и избягване на възможна остеомаляция. Едно от сериозните редки странични действия е увреда на бъбречния паренхим и функция. То е регистрирано основно при приложение на золендроновата киселина на фона на гломерулна филтрация под 30 ml/min. Следователно, приложението на интравенозен бифосфонат може да става при първоначално задължително! определяне и евентуално проследяване на гломерулната филтрация (с директно измерване или изчисление по формула). Друго странично действие е остеонекрозата на челюстните кости, което изисква спазването

на добра устна хигиена, скрининг за сериозни зъбни проблеми и повишено внимание особено на фона на имуносупресия или малигнено заболяване.

Задължително изискване е приложението на Zolendronate да става в здравно заведение.

Относно парентералното приложение на Ibandronate са налице данни от хистоморфометрични изследвания на костни биоптати. Те са показали, че се запазва и подобрява минерализацията на костта, т.е. и нейното качество. Тези данни, заедно с промените в КМП и маркерите на костния обмен предполагат наличието на антифрактурна ефективност. Подобни данни са налице и за Zolendronate.

7.1.2. Инхибитори на RANK-лиганда (Denosumab)

Denosumab представлява изцяло човешко антитяло, което играе ролята на рецептор-примамка за RANK-лиганда. Така се подгиска предаването на сигнал от остеобластите към остеокластите и съответно – набирането, зреенето, функцията и преживяването им. Ефективността на Denosumab в доза 60 mg подкожно на всеки 6 месеца е доказана първоначално в 3-годишното плацебо-контролирано регистрационно проучване FREEDOM – намаление на прешленните фрактури с 68%, на невертебралните – с 20% и на бедрените – с 40%. Наблюдавани са и силно изразено снижение на костните маркери на изграждане и разграждане (снижение на серумния СТХ със 72%). За разлика от редица други антирезорбтивни средства се регистрира увеличение на костната плътност (КМП) не само на прешленни тела и проксимален фемур (съответно с 9,2% и 6% за 3 год.), но и на предмишницата, което показва значим ефект и върху кортикалната кост. Налице са вече данни от 3-годишно продължение на проучването FREEDOM (общо 6 години), както и от допълнителни проучвания, които потвърждават продължаващата във времето ефективност на това лечение (spine-13,3%, total hip-6,1%, radius-1,9%). През януари 2013 г. са публикувани и 8-годишните резултати, които показват повишение на КМП на прешлени и бедро (spine-16,5%, total hip-6,8%).

След спиране на лечението ефектът върху КМП се изчерпва в рамките на 1-2 години, но остава частична антифрактурна ефективност. След рестартиране на лечението пълният му ефект се възстановява в рамките на 1 година. В проучването DECIDE се доказва по-силен ефект на Denosumab, сравнен с

Alendronate, върху показателите на КМП и костните маркери. В проучването STAND се демонстрира наличието на положителен ефект на Denosumab, включен след лечение с Alendronate, върху показателите на КМП и костните маркери. Лечението с Denosumab показва добра поносимост и безопасност, сходни с плацебо. Основни нежелани странични реакции са флатуленция и кожно засягане по типа на целулит или екзема.

Denosumab е регистриран като препарат от първа линия за лечение на постменопаузална остеопороза при жени с увеличен риск от фрактури. При тези жени Denosumab статистически значимо намалява относителния риск от вертебрални, невертебрални и бедрени фрактури. Прилага се подкожно в доза 60 mg 1 път на 6 месеца.

Denosumab е регистриран и за лечение на загубата на костна маса при хормоноаблативна терапия при мъже с рак на простатата и увеличен риск от фрактури. При мъже с рак на простатата, Denosumab статистически значимо намалява относителния риск от вертебрални фрактури.

Denosumab е регистриран и за профилактика и лечение на костни метастази, но в тази индикация се прилага в по-високи дози и като част от онкологичната практика.

Очаква се регистрацията с индикация лечение на остеопороза при мъже, на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза и на костно-ставните промени при ревматоиден артрит.

Не се налага промяна на дозата при пациенти с ХБЗ (внимание – риск от динамична костна болест!) и в напреднала възраст. При чернодробна недостатъчност няма проучвания за безопасност. Denosumab не е показан при пациенти под 18 години.

7.1.3. Селективни естроген-рецепторни модулатори

Селективните естроген-рецепторни модулатори (SERM) са нехормонални продукти, които се свързват с естрогенните рецептори с афинитет, еквивалентен на този на естрадиола, но те имат – агонистичен ефект в някои тъкани и антагонистичен ефект в други: естроген-агонистичен ефект върху костния и мастен метаболизъм и естроген-антагонистичен ефект върху млечните жлези и ендометриума.

Показани са за профилактика и лечение на остеопороза при постменопаузални жени като при избора им особено внимание следва да се обръща на климактеричната симптоматика, ефектите им върху млечната жлеза и матката. Имат доказан ефект са-

мо върху вертебралните фрактури, но не и върху останалите фрактури.

Противопоказани за това лечение са жени преди менопаузата, предшествващ венозен тромбоемболизъм, ограничена бъбречна или чернодробна функция (включително холестаза), неизяснено маточно кръвотечение или съмнение за рак на ендометриума.

Прилагат се 2 препарата – Raloxifene и Bazedoxifene. Raloxifene е утвърден като единична таблетка 60 mg/ген, а Bazedoxifene - 20 mg/ген, без да се има предвид хранене или прием в определен час от деня.

Ефектите на Raloxifene **върху костната система** са изследвани в проучването Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) и допълнително в продължението CORE. Raloxifene значително снижава честотата на нови вертебрални фрактури при тези с предходни вертебрални фрактури (средно 30% намаление на относителния риск) и без предходни вертебрални фрактури (средно 50-70% намаление). Освен това, Raloxifene значително снижава честотата на множествените нови вертебрални фрактури и при двете групи. В допълнителен анализ е доказана ефективност по отношение на невертебрални фрактури при жени с тежка предшестваща вертебрална фрактура.

• **Ефекти извън костната система:**

1. При постменопаузални жени с остеопороза, Raloxifene **понижава честотата на инвазивния карцином на гърдата** както следва (проучване STAR):

– в случаите, които дават положителен резултат за естрогенни рецептори – с 90%

– за карцинома на млечната жлеза въобще – намаление със 76%.

2. Raloxifene **не повишава риска от ендометриална хиперплазия** или ендометриален карцином.

Bazedoxifene е изследван в 7-годишно клинично проучване – доказана е ефективност по отношение на нови вертебрални фрактури, КМП, костни маркери и липиден профил. В подбрани групи жени с висок фрактурен риск се регистрира понижение и на невертебралните фрактури. Ефективността на Bazedoxifene е в пряка връзка с фрактурния риск, определен с програмата FRAX. Подобно на Raloxifene, той намалява честотата и прогресията на инвазивния карцином на гърдата.

ОБОБЩЕНИЕ

Raloxifene и Bazedoxifene са ефикасни при предотвратяване на вертебрални фрактури при постменопаузални жени с остеопороза.

7.1.4. Допълнителни антирезорбтивни средства (резервни, на втора линия)

Хормонално-заместително лечение

Хормонално-заместително лечение (ХЗЛ) има благоприятен ефект върху вертебралните и невертебрални фрактури, но не се препоръчва като първична индикация за профилактика и лечение на остеопороза, поради неблагоприятно съотношение полза/риск съобразно данните от най-голямото досега проучване върху ХЗЛ – Women’s Health Initiative Study (повишение на коронарните инциденти, на инсултите и на рака на гърдата).

ХЗЛ се допуска за най-кратък възможен период от време (до 2-3 години) и в най-ниска терапевтична доза (основно кожни пластири) само при съчетана изява на тежка климактерична симптоматика (топли вълни, сексуална дисфункция и груги) и остеопороза. Необходимо е предварително да се изключи фамилност или предшестващо злокачествено заболяване на млечните жлези или ендометриума, или тромбоемболична болест и тежка варикоза.

WHI Coronary Artery Calcium Study (WHI-CACS) доказва, че лечението с естрогени при по-млади менопаузални жени (50-59 год.) води до редуция на коронарните калцификати с 42%. Следователно естрогените имат кардиопротективен ефект при по-младите менопаузални жени. При по-възрастните жени с вече налични атеросклеротични промени, те не са ефективни. Следователно, при по-младите жени, ХЗЛ може да осигури превенция на вертебралните фрактури и кардиопротекция.

Калцитонин

Калцитонинът е естествен пептиген хормон. Във фармакологична доза калцитонинът подтиска активността на остеокластите и по този начин има антирезорбтивен ефект. Тъй като калцитонинът от риба е по-моцнен от човешкия, рекомбинантен съмга-калцитонин е стандартната химическа форма на медикамента,

прилагана основно под формата на назален спрей – 200 IU ежедневно. Инжекционната форма от 100 IU не се препоръчва за лечение на остеопороза.

- **Лечение с калцитонин на постменопаузални жени с остеопороза.** Само проучването Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF) позволява да се установят промени в честотата на фрактурите. При това проучване с дневна доза от 200 IU назален съомга-калцитонин значително намаляват вертебралните фрактури с 33–36%. Проучването не установява снижение в невертебралните фрактури.

- **Калцитонин при болка от вертебрална фрактура.** Проучени са както инжекционната форма (2 проучвания), така и назално прилагания съомга-калцитонин (2 проучвания). Няма сериозни данни за облекчаване на болката при останалите видове фрактури или при хронични вертебрални фрактури.

- **Калцитонин може да предизвика флъш или диария.**

- **От юли 2012 година Европейската агенция по лекарствата (EMA) не препоръчва използването му за лечение на остеопороза поради повишена честота на някои видове карциноми.**

ОБОБЩЕНИЕ

1. Калцитонин е ефикасен при потискане на болката, съпровождаща острите вертебрални фрактури (назално 200 IU и инжекционна форма от 100 IU).
2. Калцитонин е ефикасен при алгодистрофия, малигнени хиперкалциемии и болест на Пейджет (назално 200 IU и инжекционна форма от 100 IU)

7.2. Кост-изграждащи медикаменти

7.2.1. Човешки рекомбинантен паратиroidен хормон

Краткият полуживот на паратиroidния хормон при подкожно приложение обуславя стимулиращия му ефект върху костния обмен. Синтетичният N-терминален фрагмент, hPTH(1-34), се прилага като Teriparatide rhPTH(1-34) в доза 20 µg дневно, а другият PTH-препарат съдържа цялостната аминокиселинна последователност – rhPTH (1-84) и се прилага в доза 100 µg дневно.

PTH при лечение на постменопаузална остеопороза

- hPTH(1-34) е ефикасен при предотвратяване на вертебрални и невертебрални фрактури при постменопаузални жени с тежка

остеопороза прилаган в ежедневна субкутанна инжекция 20-40 μg . В проучването Fracture Prevention Trial при жени с предшестваща прешленна фрактура е постигнато намаление на риска от нови прешленни фрактури с 65%, а рискът за невертебрални фрактури е намален с 55%. Основното странично действие на този медикамент е била опасността от хиперкалциемия (в 11% от участниците) и хиперкалциурия (до 25% от болните). Поради силният стимулиращ ефект върху остеобластите Teriparatide е регистриран за употреба с продължителност до 18-24 месеца. Антифрактурната му ефективност се запазва до 2-3 години след спиране на лечението.

- hPTH(1-84) е ефикасен при предотвратяване само на вертебрални фрактури (понижение с 40-50%) при постменопаузални жени с тежка остеопороза прилаган в ежедневна субкутанна инжекция 100 μg . Хиперкалциемия е наблюдавана в 23%, а хиперкалциурия – в 24% от участниците.

Преходното повишаване на серумния калций достига максимум около 4-6 часа след подкожното приложение на PTH и се коригира до 16-24 часа. По време на лечението с PTH не се налага рутинно проследяване на серумния калций. Възможността за изява на хиперкалциурия изключва приложението му при пациенти с активна нефролитиаза.

Teriparatide (hPTH 1-34) е регистриран у нас, но поради високата си цена до този момент не присъства на фармацевтичния пазар. Той е показан за лечение на тежка остеопороза при жени и мъже (T-score на прешленни тела $\leq -3,5\text{SD}$ и/или множествени прешленни фрактури), както и при неотговарящите на лечението с бифосфонати пациенти (като резервно средство); а също така – и за лечение на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза при мъже и жени.

7.2.2. Стронциеви соли

Стронциевият ранелат е средство, което едновременно намалява костната резорбция и повишава костното новоформиране.

Данните за ефективността на стронциевия ранелат са основно от двете големи проучвания SOTI и TROPOS. Проучването SOTI доказва, че в сравнение с плацебо и за срок от 3 години, стронциевият ранелат намалява появата на нови клинични вертебрални фрактури с 38% (относителен риск, RR=0,62; 95%-гове-рителен интервал, CI=0,47–0,83), а появата на вертебрални и невертебрални фрактури – с 32% (RR=0,68; 95% CI=0,57–0,81). Петгодишното проучване SOTI демонстрира намаляване на невертебралните фрактури с 16% (RR=0,84; 95% CI=0,70–0,91). Само в пог-

брана подгрупа от жени над 74-годишна възраст и с T-score < -2,4SD на бедрена шийка е отчетено понижение на риска от фрактури на проксималния фемур с 36% (RR=0,64; 95% CI=0,412–0,997). Налице са данни и от десетгодишно проучване, които показват прогължаващ антифрактурен ефект на стронциевия ранелат. Този антифрактурен ефект е независим от изходната възраст, костната минерална плътност или броя рискови фактори. Лечението със стронциево соли не налага проследяване с костни маркери, а само на костна минерална плътност. Има данни, че Стронциевият ранелат е с благоприятен ефект по отношение на артрозните промени.

Стронциевият ранелат се прилага под формата на саше за ежедневна употреба. Показан е като първо средство за лечение на постменопаузална остеопороза и остеопороза при мъже с повишен фрактурен риск. Основните му противопоказания включват свръхчувствителност към медикамента, анамнеза за тромбоемболизъм и имобилизация. Страничните му действия включват основно оплаквания от долния отгел на ГИТ, но са описвани тромбоемболични инциденти и кожни реакции по типа на Stevens-Johnson (много редки). Повишено внимание се изисква, ако се прилага при възраст над 80 години.

ОБОБЩЕНИЕ

Стронциев ранелат се приема за лечение на първи избор за постменопаузни жени и мъже с доказана остеопороза, които са с висок риск за фрактура. Той предотвратява едновременно вертебрални и невертебрални фрактури, включително фрактури на бедрото в подбрани групи. Той е ефикасен при снижаване на риска от фрактура при високорискови пациенти, като ефектът се наблюдава още през първата година след започване на лечението.

7.2.3. Алфакалцидол

Алфакалцидол представлява монохидроксилан на място 1-алфа холекалциферол. За разлика от нативния витамин D, Алфакалцидол притежава терапевтичен ефект, който е независим от нивата на 25(OH)D. Основни предимства на Алфакалцидол се наблюдават при възрастни пациенти, такива със снижена бъбречна функция, както и при пациенти с тежка остеопороза. Наблюдаван е адитивен ефект при лечение с бифосфонати или СЕРМ и Алфакалцидол. Лечението с Алфакалцидол след терапевтичен курс с би-

фосфонат осигурява задържане или повишаване на костната минерална плътност след спиране на бифосфоната. Препоръчвана доза – 1 µg дневно.

8. ПРАКТИЧЕСКИ УКАЗАНИЯ ЗА ФАРМАКОЛОГИЧНО ПОВЛИЯВАНЕ НА ФРАКТУРНИЯ РИСК И НИСКАТА КОСТНА МАСА И ИЗБОР НА МЕДИКАМЕНТИ

8.1. Избор на медикамент за лечение на остеопороза – общи указания

Индивидуализираният избор на медикамент се определя в зависимост от съчетанието на няколко фактора:

- ефективност (вид и големина на антифрактурния ефект)
- поносимост (странични действия и свързани противопоказания)
- придружаващи заболявания и свързани противопоказания
- цена (фармако-икономически съображения)
- удобство на приложение (седмично, месечно, интравенозно и други)

8.1.1. Ефективност на антиостеопорозните медикаменти

Ефективността на отделните медикаменти би могла да бъде обобщена в сравнителен план основно по отношение въздействието върху двата основни вида фрактури – вертебрални и невертебрални (в частност и на проксималния фемур). Данните за обобщеното въздействие на наличните медикаменти върху отделните видове фрактури е показана в таблица 9.

Всички медикаменти (вероятно без калция) имат ефекти върху вертебралните фрактури. Обаче единствено Alendronate, Risedronate, Strontium ranelate, Denosumab и Teriparatide във всички изследвани групи лица едновременно повлияват вертебралните и невертебралните фрактури, както и най-опасните от тях - тези на проксималния фемур.

ХЗЛ, витамин D и Ibandronate имат ефекти върху невертебралните фрактури само при подбрани по специфични критерии субпопулации.

Калцият, Raloxifene, 1-84 РТН и Calcitonin доказано нямат ефект

Таблица 9. Антифрактурна ефективност на медикаментите за лечение на остеопороза (според Европейското ръководство за диагноза и лечение на остеопорозата, януари 2013)

	Върху вертебрални фрактури		Върху неverteбрални фрактури	
	Остеопороза	Остеопороза + налични прешленни фрактури	Остеопороза	Остеопороза + налични прешленни фрактури
Alendronate	+	+	Няма данни	+ (и бедро)
Risedronate	+	+	Няма данни	+ (и бедро)
Ibandronate	Няма данни	+	Няма данни	+*
Zoledronate	+	+	Няма данни	+ (и бедро)
ХЗТ	+	+	+	+ (и бедро)
Raloxifene	+	+	Няма данни	Няма данни
PTH	Няма данни	+	Няма данни	+**
Strontium	+	+	+ (и бедро)*	+ (и бедро)*
Denosumab	+	+	+ (и бедро)	+

* само в post hoc анализ

** само за препаратите teriparatide

върху неverteбралната остеопорозна фрактура.

Ефективността на отделните медикаменти не е сравнявана помежду им в достатъчно големи и статистически достоверни проучвания. В публикувани метаанализи се предполага, че най-мощен е антифрактурният ефект на PTH и Denosumab, следвани от бифосфонатите и Стронциевия ранелат.

8.1.2. Най-чести нежелани странични действия на антиостеопорозните медикаменти

В таблица 10 са обобщени основните извънскелетни ефекти на отделните медикаменти. Там, където е възможно, в скоби е показан съответният относителен риск за изява на събитието.

Таблица 10. Антифрактурна ефективност на медикаментите за лечение на остеопороза (според Европейското ръководство за диагноза и лечение на остеопорозата, януари 2013)

Препарат	Най-значими извънкостни действия
SERM	<ol style="list-style-type: none"> 1. Засилване на климактеричната симптоматика („топли вълни“); 2. Увеличение на риска от тромбоемболизъм до 3 пъти; 3. Понижаване честотата на инвазивния карцином на млечната жлеза.
Бифосфонати	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проблеми от горния отдел на храносмилателния тракт – при седмичен или месечен прием те са сходни с плацебо; при поява на оплаквания се препоръчва евентуално гастроскопско изследване; 2. Възможни са атипични фрактури и остеонекроза на челюстта (редки явления, при определени условия и съпътстващи заболявания); 3. Острофазова реакция – главно след интравенозно приложение; мускуло-скелетно болки; 4. Очно засягане – склерит, ирит (много рядко, описвани при Alendronate, Zoledronate); 5. Предсърдно мъждене – при бърза инфузия на Zoledronate; 6. Изостряне на латентна хипокалциемия – задължителна е суплементация с калций и витамин D.
Denosumab	<ol style="list-style-type: none"> 1. Кожни реакции по типа на целулит или екзема – редки 2. Флаулуенция
Strontium ranelate	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прояви от страна на ГИТ – флаулуенция и груги 2. Венозен тромбоемболизъм (RR=1,04) без промяна в общата смъртност 3. Кожни реакции (много редки)
hPTH(1-34)	Хиперкалциурия, по-рядко хиперкалциемия
Calcitonin	Ринит, алергия, стомашно-чревни явления
ХЗЛ	Увеличение на риска от венозен тромбоемболизъм, мозъчни инсулти, исхемични сърдечни инциденти и рак на млечната жлеза

Най-честите специфични странични действия на бифосфонатите са от страна на ГИТ (сгъзнене на хранопровода и стомаха) и костни болки. Атипични бедрени фрактури се описват обикновено при продължаващо над 5 години лечение и значително подтискане на костното ремоделиране. Те се характеризират с внезапна поява, коса фрактурна линия, евентуално задебеляване на кортикалиса в областта на фрактурата; понякога се предшества от болки в костта на бедрото. Остеонекрозата на челюстта е откривана основно след инвазивни зъбни процедури при пациенти с подлежащо малигнено заболяване. Нейната профилактика изисква поддържане на добра устна хигиена и антибиотична профилактика при евентуални ортодонтични намеси.

8.1.3. Фармако-икономически съображения

От гледна точка на фармако-икономиката са възможни различни видове анализи. По принцип, всички остеопорозни медикаменти, прилагани при лица с дензитометрично доказана остеопороза със или без налични фрактури, са фармако-икономически изгодни: ползата надвишава разходите (cost-effective). Ползата е толкова по-голяма, колкото по-висок е изходният фрактурен риск. При липса на висок фрактурен риск или дензитометрично доказана остеопороза лечението е фармако-икономически по-неизгодно. Затова повечето медикаменти не се препоръчват за профилактика при остеопения, тъй като антифрактурният им ефект в тези случаи не е достатъчно проучен и потвърден. При лечението на остеопорозата броят лекувани пациенти за избягване на 1 фрактура (number needed to treat, NNT) надхвърля 10-15 (за превенцията на 1 вертебрална фрактура) и 50-90 (за превенцията на 1 бедрена фрактура). С навлизането на генеричните бифосфонати се създава по-изгодна фармако-икономическа алтернатива.

8.2. Избор на медикамент за лечение на остеопорозата – практически насоки

8.2.1. За ПОНИЖАВАНЕ НА РИСКА ОТ ПРЕШЛЕННИ ФРАКТУРИ при постменопаузални жени:

- лечение на първи избор – всички бифосфонати, Denosumab, Strontium ranelate, селективни модулатори на естрогеновия рецептор
- резервни средства: хормонално-заместителна терапия, паратиреоиден хормон

8.2.2. За ПОНИЖАВАНЕ НА РИСКА ОТ НЕВЕРТЕБРАЛНИ ФРАКТУРИ при постменопаузални жени:

- лечение на първи избор – Alendronate, Risedronate, Zolendronate, Denosumab, Strontium ranelate
- резервни средства: хормонално-заместителна терапия, Ibandronate

8.2.3. За ПОНИЖАВАНЕ НА РИСКА ОТ БЕДРЕНИ ФРАКТУРИ при постменопаузални жени:

- лечение на първи избор – Alendronate, Risedronate, Zolendronate, Denosumab, Strontium ranelate

8.2.4. За лечение на остеопороза и фрактури ПРИ МЪЖЕ:

- лечение на първи избор – Alendronate, Risedronate, Zolendronate, Strontium ranelate
- резервно средство – паратиреоиден хормон

8.2.5. За лечение на ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА:

- лечение на първи избор – Alendronate, Zolendronate;
- резервно средство – паратиреоиден хормон

8.2.6. За лечение на КОСТНА ЗАГУБА, ИНДУЦИРАНА ОТ ХОРМОНАЛНА АБЛАЦИЯ при мъже и жени – Zolendronate, Denosumab

8.2.7. ЖЕНИ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ (>80 години) С ДОКАЗАНА ОСТЕОПОРОЗА

Въздръжание от агресивно лечение при лица над 80-годишна възраст. Бифосфонатите са проучвани основно при жени над 80-годишна възраст. След тази възраст те имат доказан ефект само върху вертебралния фрактурен риск. За Strontium ranelate и Denosumab също има натрупани достатъчно данни при жени над тази възрастова граница. По отношение на Strontium ranelate съществува предупреждение за употреба в тази най-старша възрастова група. SERM не се препоръчват за употреба при тези жени.

Особено внимание се обръща на суплементацията с белтъчни храни (**1 г белтък на kg телесно тегло дневно**), **калций (1000-1200 mg дневно)** и витамин D (минимум 800 UI дневно). Дневните дози витамин D могат да достигат 3000-4000 UI дневно; средно 1000-2000 UI дневно. Уместна е добавката на активен метаболит на витамин D – например Alfacalcidol (0,5–1 µg дневно) или Calcitriol

(0,25–0,5 µg дневно) в съчетание с ниски дози витамин D3 (до 800 IU дневно) или самостоятелно. При приложение на посочените дозировки се налага предварително измерване серумните нива на витамин D [25(OH)D] преди започване на лечението. При доказан дефицит за срок от около 4 месеца болният трябва да бъде подготвен, да се преодолее дефицита и едва след това да се включи същинското антиостеопорозно лечение. Без тази предварителна подготовка болните ще бъдат „неотговарящи“ на антиостеопорозното лечение.

Необходимо е да се приложат мерки за намаляване на риска от падане, евентуално механични протектори на тазобедрената става.

8.2.8. МЕНСТРУИРАЩИ ЖЕНИ И МЪЖЕ ПОД 50-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ С ВТОРИЧНА ОСТЕОПОРОЗА И ГОЛЕМИ ФРАКТУРИ –

бифосфонати. Бифосфонати могат да се прилагат само при отказ от по-нататъшни бременности (само след подписано информирано съгласие!).

Тези препоръки са представени нагледно в таблица 11.

Таблица 11. Препоръки за избор на медикамент в зависимост от вида на желаните ефект и лекуваната подгрупа.

	ALN	RIS	IBN	ZOL	DMAB	SR	SERM	rhPTH	Calc
Вертебрален фрактурен риск	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓*
Невертебрален риск	✓	✓	✓**	✓	✓	✓	✓***	✓****	
Риск бедрени фрактури	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
Мъже	✓	✓		✓		✓		✓	
Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза	✓			✓				✓	

* резервно средство (на втора линия)

** в подбрани групи с T-score на бедрото под -2,5SD и налични прешленни фрактури

*** само при Bazedoxifene в подбрани групи

**** само за 1-34 rhPTH

8.3. Продължителност на лечението

Лечението с посочените медикаменти **продължава средно 3 до 5 години (с изключение на глРТН – ≤ 2 год.)**. След това фрактурният риск се преоценява и се взема решение за по-нататъшно поведение. Ако фрактурният риск се прецени като нисък – лечението се спира за период от 2 до 5 години, но суплементацията с калций и витамин D продължава в оптимални дози. Лечението не се спира след 5-годишен период при наличие на един от следните фактори:

- предшестваща фрактура на прешлени или бедро
- T-score на бегрена шийка или общо бедро в края на периода ≤ -2,5 SD
- висок фрактурен риск поради неотстраними увреждащи фактори, например провеждано лечение с глюкокортикостероиди или струпуване на няколко големи рисков фактори.

В този случай лечението може да се продължи за максималния срок от време, в който е проучвана ефективността и поносимостта на дадения медикамент. **Към края на 2012 г. максималният срок с доказана ефективност е: 10 години за Alendronate, 7 години за Risedronate, 5 години за Ibandronate, 5 години за Zolendronate, 7 години за Denosumab, 10 години за Strontium ranelate, 7 години за SERM, 2 години за РТН.**

Лечението с антиостеопорозни медикаменти се рестартира при наличие на едно от следните обстоятелства:

- настъпване на нова голяма фрактура;
- повишаване на beta-CrossLabs над горната граница за пременопаузални жени (> 0,5)
- спад на КМП с над 0,030 g/cm² на прешлени и бегрена шийка
- изтичане на 2 до 5 години терапевтична ваканция.

Засега няма указания дали да се продължи с прилагания дотогава препарат или да се премине към друга група. Преценката е строго индивидуализирана

8.4. МОНИТОРИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

То се извършва с помощта на клинично наблюдение (промяна в ръста, поява на нови фрактури, поносимости т.н.), проследяване на костни маркери (за предпочитане beta-CrossLabs) и КМП (DXA на прешлени или бегрена шийка).

Показатели за успех на прилаганото медикаментозно лечение

Краткосрочен показател – понижаване с над 50% спрямо изходните стойности на beta-CrossLabs между 3^{ми} и 6^{ми} месец от

началото на лечението или с наг 35% на Osteocalcin на 6^{ти} месец.

Средносрочен показател – стабилизиране (липса на значим спад) или повишение на КМП на прешлени, общо бедро или бедрена шийка, изследвана на 1^{ма} година от началото на лечението и след това – на 2-3-годишни интервали. Най-силна връзка между повишението на КМП и понижението на фрактурния риск се наблюдава при Denosumab и Стронциев ранелат (около 70%), по-слаба при Alendronate (17-30 %), и почти никаква при SERM или калцитонин.

Дългосрочен показател – понижаване на фрактурния риск

Настъпващите през първата година от началото на лечението фрактури не са показател за неуспех. След този период от време настъпването на нова остеопорозна фрактура изисква проверка на правилния прием от страна на пациента, както и изключване на други причиняващи фактори като дефицит на витамин D, ограничена бъбречна функция, медикаменти и заболявания, водещи до вторична остеопороза.

8.5. СЪЧЕТАВАНЕ или РЕДУВАНЕ НА НЯКОЛКО ПРЕПАРАТА

Засега съчетаното лечение с няколко фармакологични средства не се препоръчва. Лечението на остеопорозата изисква достатъчна суплементация с витамин D и в определени случаи – и на калций. Допуска се редуване на антиостеопорозни медикаменти от различни класове, като подмяната им следва да става на по-големи интервали от време и при строго прецизиране на медицинските показания.

Налични са проучвания, които показват запазена, макар и отложена с няколко месеца, ефективност на Denosumab, Стронциев ранелат и РТН след проведен курс с бифосфонати. Данни за приложение на бифосфонат като втори препарат има само след курс с rhPTH.

8.6. ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА (ГКИОП)

Степената на костна загуба варира между 10 и 40 % – през първата година настъпва намаление предимно на трабекуларна кост (10-20%), последвана от около 2% годишна загуба в следващите години и постигане на плато след петата година (гръбначен стълб). Намалението на КМП на бедрената шийка е 2-3% годишно. Остеопороза се явява при около 50% от болните, лекувани с ГК за повече от 6 месеца. Фрактури настъпват в около 1/3 от пациентите, провеждащи дългосрочна ГК терапия (повече от 1 го-

дина). **Рискови фактори за ГКИОП** са:

1. Главни:

- Висока тотална кумулативна доза на глюкокортикоидите
- Възраст < 15 г. или > 50 г.
- Постменопаузен статус

2. Второстепенни:

- Голяма продължителност на глюкокортикоидната терапия
- Заболявания, придружени с повишена продукция на IL-1, IL-6 или TNF (напр. ревматоиден артрит).

Праг за оценка на риска от ГКИОП е провеждането на лечение със 7,5 mg преднизолон дневно за повече от 3 месеца. Разработена е модификация на FRAX-индекса, оценяващ 10-годишния риск от остеопоротични фрактури, която взема под внимание дозата на приеманите ГК.

При T-score > -1,5 SD са необходими общи мерки за профилактика на ОП и контролна DXA след 1 година.

Медикаментозно лечение се препоръчва при T-score < -1,5 SD, тъй като фрактурният праг при ГКИОП е различен от този при постменопаузалната ОП.

Общите мерки включват: приложение на минималните ефективни дози на КС, използване на КС с най-къс полуживот или с по-слабо изразен негативен ефект върху скелета (Deflazacort), използване на алтерниращи схеми на приложение; подходящ двигателен и хранителен режим, избягване на приема на алкохол и тютюнопушене. От значение е и ХЗТ при жени в менопауза (при липса на противопоказания), или мъже с ниски серумни нива на свободен тестостерон. Необходимо е да се осигури достатъчен прием на калций и витамин D.

Средство на първи избор за лечение на ГКИОП са бифосфонатите – регистрирани показания имат Alendronate, Zolendronate. Доказан ефект върху нарастването на КМП на прешлените при ГКИОП има рекомбинантен PTH.

8.7. ОСТЕОПОРОЗА ПРИ МЪЖЕ

30% от бедрените фрактури се срещат при мъжете срещу 70% при жените, но смъртността при мъжете е по-висока. Пиковите на костните фрактури при мъжете са в младостта във връзка с високата физическа активност и в късните декади от живота – двукратно нарастване на риска от фрактури, най-вече в последните три декади от живота. По-ниската честота на ОП при мъжете в сравнение с жените (мъже:жени – 1:4, сенилна ОП –

1:2) се дължи на по-високата пикова костна маса, по-късата продължителност на живота, липсата на точен менопаузален еквивалент, по-високото ендогенно калцитониново ниво. При мъжете преобладава изтъняване на трабекулите пред намаляване на техния брой и микрофрактурирането им. Кортикалната костна загуба е по-ниска. При 64% от мъжете ОП е вторична, следствие на друга болест или рисков фактор (хипогонадизъм, прием на големи количества алкохол, лечение с кортикостероиди, дефицит на витамин D, идиопатична хиперкалциурия, вторичен хиперапаратиреозизъм и др.) и при 36% е първична (идиопатична). Хипогонадизъм се установява при 20% от мъжете с вертебрални и при 50% от възрастните мъже с бедрени фрактури. Друга причина за намаляването на КМП при мъжете, е лечението на простатния карцином с аналози на Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH).

ДИАГНОЗА се поставя въз основа на изследване на T-score, изчислен върху специфични база данни при мъжете за всяка популация и раса. При интерпретирането трябва да се има предвид, че само 39% от бедрените, 21% от невертебралните и 50% от вертебралните фрактури се изявяват при мъже с остеогензитометрични данни за ОП.

Освен остеогензитометрия, изследването на мъжете с ниска костна маса или костни фрактури включва целенасочена анамнеза и снемането на пълен физикален статус с оценка на придружаващите заболявания, приеманите лекарства, алкохолната консумация и риска от падания; лабораторни изследвания и рентгенографии на прешлени.

Лечение на ОП при мъжа:

– Коригиране на рисковите фактори (спиране на тютюнопушенето и ограничаването на алкохолната консумация),

– Балансирана диета с адекватен дневен прием на 1200-1500 mg калций и ≥ 800 UI дневно витамин D, безрискови аеробни и срещу съпротивления физически упражнения, лечение на причината при вторичната ОП.

– Одобрени за лечение на ОП при мъжете като средства на първи избор са бифосфонатите и Stroncium ralelate. Рискът от кардио-васкуларни инциденти и простатен карцином значително стесняват показанията на тестостерона за лечението на ОП при мъжете, още повече че бифосфонатите са с добър ефект.

9. ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКАТА

От гледна точка на пациентите най-неприятна и важна е болката, както в острата, така и в хроничната фаза на остеопорозната фрактура. Лечението следва да спира прогресията на остеопорозата, но да има и аналгетична насоченост.

Остеопорозата предизвиква от леки, дифузни или разлети и не много силни до силни и нетърпими болки, най-често при фрактури на прешлени, ребра, бедрена шийка, китки. При прешлени фрактури и притискане на нервни коренчета към соматичната се наслага нова – невропатна по характера си болка, която, като хроничната болка, е следствие от микроструктурни невронни промени. Повишената мускулна спастичност и мускулните спазми са често срещан проблем в ежедневната клинична практика при прешлени фрактури. Най-честата миофасциална болкова локализация, както на острия, така и на хроничния болков мускулен синдром, е гърбът.

Прекъсването на патологичната верига на едно от двете звена, в случая болезнената става или контрахираната мускулатура, е условие за цялостно и пълно овладяване на ревматичната болка, от там и подобряване на болния.

Обикновените аналгетици и НСПВС овладяват ставната болка, а миорелаксантите – болката, следствие от контрахираната мускулатура.

При овладяването на болката съществуват две ОСНОВНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ: *немедикаментозно и медикаментозно лечение.*

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНИТЕ ЛЕЧЕБНИ МЕТОДИ обхващат широк кръг физикални и лечебни методи и средства. Това са:

1. Образователни програми
2. Познавателна групова терапия
3. Програми с физически упражнения
4. Акупунктура
5. Транскутанна нервна стимулация
6. Мануална терапия
7. Физиотерапия – топлина, студ, масажи, релаксация

МЕДИКАМЕНТИ, ПОВЛИЯВАЩИ РЕВМАТИЧНАТА БОЛКА:

I. НЕНАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ:

1. Чисти АНАЛГЕТИЦИ:
 - а) Acetaminophen (paracetamol)
 - б) Analgin
2. Нестероидни противовъзпалителни средства – НСПВС:
 - а) Производни на салициловата киселина – aspirin

- б) Производни на индол-оцетната киселина – indomethazin
- в) Производни на инден-оцетната киселина – clinoril
- г) Производни на фенол-оцетната киселина – diclofenac (voltaren, feloran)
- д) Производни на карбоксиловата киселина – пропифенокси (ketoprofen, profenid)
- е) Оксиками – (piroxicam, tilcotil)
- ж) Сулфананилиди – (nimesulide)

II. НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ:

1. Codeini
2. Dehydrocodeinum (ДНС)
3. Oxycotin (Oxicodone HCL)
4. Morphine

III. АНТИКОЛВУЛСАНТИ:

1. Phenytoin
2. Carbamazepine
3. Clonazepam

IV. ТРИЦИКЛЕНИ АНТИДЕПРЕСАНТИ:

1. Amitriptyline
2. Nortriptyline
3. Imipramine
4. Desipramine

V. МИОРЕЛАКСАНТИ:

1. Midocalm

9.1. Остра болка

Изключително важни са общите мерки като покой, компреси с лед и груги. Конвенционалните аналгетици следва да се прилагат непрекъснато, а не само при нужда. Може да се наложи приложение на опиати. Може да се наложи и хоспитализация.

Приложеният интраназално калцитонин играе роля за постигане на аналгезия при трудни случаи с прешленни фрактури.

Обезболяващата терапия в острата фаза цели и постигането на ранно раздвижване и рехабилитация.

9.2. Хронична болка

Тя следва да бъде лекувана съответно на общоприетите правила. От полза може да бъде и приложението на нефармакологични мерки като акупунктура или електрическа стимулация. Желателни са укрепващи гръбната мускулатура упражнения.

Да се осигури и психологическа помощ при често срещаните при хронични болки депресия и безсъние.

ПРИЛОЖЕНИЕ НА НАСТОЯЩИТЕ ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

Приложението на настоящите Препоръки за добра практика е задача на медицинската общественост. Не е възможно обаче незабавно приложение на всички нови методични указания в тяхната цялост и на всички места заради причини от технически, финансов и човешки характер. Целта е да се създадат механизми, които да благоприятстват приложението на одобрените указания в клиничната практика. Необходимо е редовно осъвременяване на Препоръките за добра практика, както и съобразяване с местните условия.

10. БИБЛИОГРАФИЯ

1. **Borissova A-M, R. Rashkov, A. Shinkov, M. Boyanov, P. Popivanov, N. Temelkova, J.Vlahov, M. Gavrilova for the Osteoporosis Study Group in Bulgaria.** Femoral neck bone mineral density and 10-year absolute fracture risk in a national representative sample of Bulgarian women aged 50 years and older. *Archives Osteoporosis* (2011) 6:189-195.

2. **Borissova A-M, Rashkov R, Boyanov M, Shinkov A, Popivanov P, Temelkova N, Vlahov J, Gavrilova M.** Risk factors for osteoporosis and 10-year absolute fracture risk in a national representative sample of Bulgarian women aged 50 years and older. *Endokrinologiya* 2011, 16 (1), pp.4-18.

3. **Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й и сътр.** Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин Д в българска популация 20-80 години. *Ендокринология*, 2012, 17 (3): 122-134

4. **Боянов, М.** Рентгенова остеодензитометрия и количествен ултразвук на костите в практиката на клинициста. *Ръководство за лекари и оператори на остеодензитометрични апарати.* София, ЦМБ – МУ-София, 2007.

5. **Консенсусна конференция по остеопороза на НЗОК, 2000 год,** София.

6. **Методическо указание за диагностика и лечение на остеопорозата,** Българско дружество по ендокринология съвместно с Българско дружество по ревматалогия, Българско дружество по акушерство и гинекология и Българска ортопедична и травматологична асоциация, 2007 г.

7. **Препоръки за добра практика по остеопороза, Българско дружество по ендокринология – 2005 г** (приети на Консенсусна конференция в Боровец с участието на ендокринолози, ревматолози, ортопеди, гинеколози и представители на Международната остеопорозна фондация – *Prof. Helmut Minne [Germany], Prof. Flor Geola [USA]*).

8. **Работна група на Българско дружество по ендокринология.** Фармакоикономически анализ на остеопорозата, 2007.

9. **AFSSAPS. Traitement medicamenteux de l'osteoporse post-menopausique, Recommandations. Actualisation** 2006.

10. **American Association of Clinical Endocrinologists** 2010 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Practice*, 16, 2010, 4, Suppl 3, 293-313.

11. **Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE.** Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures.

БИБЛИОГРАФИЯ

Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996, 348:1535–154.

12. **Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR.** Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007, 356:1809–1822.

13. **Briot K, Cortet B, Thomas T et al.** 2012 updates of the French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012, 79, 304-313.

14. **Papaiaonou A, Morin S, Cheung A, et al.** 2010 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2010, 182, 17, 1864–1874.

15. **Cummings SR, McClung MR, Christiansen C, Siris E, Adami S, Kutilek S, Reid IR, Zanchetta JR, San Martin J, Libanati C, Siddhanti S, Wang A, Delmas P. D.** 2008. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial [Abstract1286]. *J Bone Miner Res* 23:S80.

16. **Deutscher Verband für Osteoporose.** Leitlinien des Deutschen Fachverbandes für Osteoporose 2009.

17. **European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.** EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. *London* 3, December 2003. EMEA/33065/03.

18. **Felsenberg D, Bock O, Börst H, Armbrrecht G, Beller G, Degner C, Stephan-Oelkers M, Schacht E, Mazor Z, Hashimoto J, Roth HJ, Martus P, Runge M.** Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass. *J Musculoskelet Neuronal Interact*.

2011 Mar;11(1):34-45.

19. **Genant HK, Cooper C, Poor G et al.** Interim report and recommendations of the WHO Task force for osteoporosis. *Osteoporos Int*, 10, 1999, 259-264.

20. **Kanis, JA** FRAX: WHO fracture risk assessment tool. [Accessed 9 Feb 2009]. 2008 [http:// www.shef. ac. uk/ FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX).

21. **Kanis J.A, McCloskey E.V, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R,** Reginster J-Y on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int. January, 2013 Vol 24, Issue 1, pp 23-57.*

22. **Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC.** Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitometry* 2004; 7: 1-5.

23. **Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH III, Brown J, Eriksen EF, Hoseyni MS, Axelrod DW, Miller PD** for the Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy Study Group (VERT)1999. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA*: 1344-1352.

24. **Institute of Medicine 2011**Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: *The National Academies Press.*

25. **International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis in the European Community a call to action.** An audit of policy developments since 1998. Geneva, 2005.

26. **Manson J. E. et al.** Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *N Engl J med* 2007;356:2591-602.

27. **Marcus R, Feldman D, Kelsey J** (editors). Osteoporosis, second edition, *Academic press* 2001.

БИБЛИОГРАФИЯ

28. **McClung M. R, Lewiccki E.M, Geller M. L. et al.** Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporosis Int* (2013) 24:227-234.

29. **Mendelsohn M.E. and Karas R.H.** HRT and the Young at Heart. *New Engl J Med* 356;25, June 21, 2007.

30. **Miller P.D, Wagman R.B, Peacock M. et al.** Effect of Denosumab on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover: Six-Year Results of a Phase 2 Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011,96:394-402.

31. **National Institute for Health and Clinical Excellence.** Osteoporosis: fragility fracture risk. *Short clinical guideline – CG146, Evidence and recommendations*, August 2012.

32. **Napoli N. et al.** Effects of dietary calcium compared with calcium supplements on estrogen metabolism and bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2007 May; 85 (5):1428-33.

33. **NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy.** Osteoporosis Prevention, *Diagnosis and Therapy.* – JAMA, 2001, 285(6), 785-795.

34. **Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al.** **Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women.** *Osteoporos Int.* 2005;16:468–74.

35. **Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ.** Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:2816–2822.

36. **Rizzoli R, Body J.J, De Censi A, Reginster J.Y, Pescielli P, Brandi M.L.** on behalf of the European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated

with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporosis Int* 2012, 23:2567-2576.

37. **Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reginster J.** Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013 Jan 15.

38. **Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Issaia G, Cannata Andia J.B, Devogelae J-P.** Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2008 December; 67(12): 1736–1738.

39. **Ross A. C. et al. (2011).** The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 96(1): 53-58.

40. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Management of osteoporosis – a national clinical guideline. June 2003.

41. **World Health Organization.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. In: Report of a WHO Study Group. *WHO Technical Report Series 843, 1994 Geneva,* p 1-20.

АВТОРИ НА ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА ПО ОСТЕОПОРОЗА:

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки

Председател на Българско дружество по ендокринология
Председател на Българска лига за профилактика на остеопорозата

Началник Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания в КЦЕ, МУ, София

Член на Международната остеопорозна фондация

Проф. Сабина Захариева, доктор на медицинските науки

Национален консултант по ендокринология

Ръководител на Клиничен център по ендокринология (КЦЕ), МУ, София

Проф. Михаил Боянов, доктор на медицинските науки

Председател на Българско научно дружество по клинична гензитометрия

Професор в Клиника по ендокринология в УБ „Александровска“

Член на Международната остеопорозна фондация

Доц. Русанка Ковачева, доктор по медицина

Изпълнителен директор на Българска лига за профилактика на остеопорозата

Доцент в Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания в КЦЕ, МУ, София

Член на Международната остеопорозна фондация

Проф. Рашо Рашков, доктор на медицинските науки

Председател на Българското дружество по ревматология

Началник на Клиника по ревматология, МУ, София

Проф. Златимир Коларов, доктор на медицинските науки

Председател на Българска асоциация по остеопороза и остеоартроза

Професор в Клиника по ревматология, МУ, София

Член на Международната остеопорозна фондация

Д-р Пламен Попиванов

Секретар на Българско научно дружество по клинична гензитометрия

Начелник на Отделение по остеопороза в УБ „Александровска“

Член на Международната остеопорозна фондация

Д-р Александър Шинков

Член на Ръководството на Българско дружество по ендокринология

Секретар на Българска лига за профилактика на остеопорозата

Главен асистент в Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания в КЦЕ, МУ, София

Член на Международната остеопорозна фондация

Д-р Цветанка Петранова

Член на Българско дружество по ревматология

Главен асистент в Клиника по ревматология, МУ, София

**КООРДИНАТОР И ОРГАНИЗАТОР НА РАБОТАТА ВЪРХУ
ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА ПО ОСТЕОПОРОЗА:**

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки

Председател на Българско дружество по ендокринология

Председател на Българска лига за профилактика на остеопорозата

Началник Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания в

КЦЕ, МУ, София

Член на Международната остеопорозна фондация



**БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

