

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

**МЕТОДИЧЕСКО
УКАЗАНИЕ
ЗА ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ
НА ОСТЕОПОРОЗАТА**



СОФИЯ, 2007 година

© БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, 2007

Проф. Анна-Мария БОРИСОВА, *отговорен редактор*, 2007

© Румен НИНОВ, *корица и графичен дизайн*, 2007

СЪДЪРЖАНИЕ:

- 1. Определение / 5**
- 2. Епидемиология на остеопорозата / 6**
 - 2.1. Разпространение на остеопорозата в България
- 3. Класификация на остеопорозата / 9**
 - 3.1. Първична остеопороза
 - 3.2. Вторична остеопороза
- 4. Скрининг или откриване на индивиди с повишен риск / 9**
 - 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
- 5. Диагноза на остеопорозата / 14**
 - 5.1. Конвенционални рентгенови изследвания
 - 5.2. Измерване на костната минерална плътност (остеодензитометрия)
 - 5.2.1. Медицински показания за измерване на костната минерална плътност
 - 5.2.2. Аксиална остеодензитометрия
 - 5.2.3. Периферна остеодензитометрия
 - 5.2.4. Диагностициране на остеопороза с рентгенова абсорбциометрия при специфични групи лица
 - 5.3. Биохимични маркери на костния обмен
 - 5.4. Стандартни биохимични изследвания
- 6. Кортикостероид-индуцирана остеопороза / 25**
- 7. Поведение при пациенти с посткастрационен синдром, ранна менопауза, тежка и патологична пери- и постменопауза / 27**
- 8. Поведение при настъпила вече остеопорозна фрактура / 28**
- 9. Нефармакологични грижи за профилактика и лечение на остеопорозата / 30**
 - 9.1. Хранене
 - 9.2. Физическа активност и предотвратяване на паданията
 - 9.3. Препоръки
- 10. Лечение на остеопорозата – 34**
 - 10.1. Антирезорбтивни антиостеопорозни средства
 - 10.1.1. Бифосфонати
 - 10.1.2. Селективни естроген-рецепторни модулатори
 - 10.1.3. Калцитонин

- 10.1.4. Хормон-заместващо лечение
- 10.2. Кост-изграждащи медикаменти
 - 10.2.1. Човешки рекомбинантен паратиреоиден хормон
 - 10.2.2. Стронциеви соли
 - 10.2.3. Флуориди
 - 10.2.4. Анаболни хормони

11. Практически указания за фармакологично повлияване на фрактурния риск и ниската костна маса / 45

- 11.1. Цели на лечението
- 11.2. Постменопаузални жени с множествени фрактури на прешленните тела
- 11.3. Постменопаузални жени с доказана с DXA аксиална остеопороза и поне една фрактура на прешленни тела
- 11.4. Постменопаузални жени с доказана с DXA аксиална остеопороза с или без предшестваща невертебрална фрактура
- 11.5. Жени в напреднала възраст (над 80 години) с доказана остеопороза
- 11.6. Мъже с доказана с DXA аксиална остеопороза с или без предшестваща остеопорозна фрактура
- 11.7. Кортикостероидиндуцирана остеопороза
- 11.8. Практическо съчетаване на няколко препарата
- 11.9. Продължителност на лечението
- 11.10. Мониторирание на лечението

12. Лечение на болката / 48

- 12.1. Остра болка
- 12.2. Хронична болка

13. Библиография / 49

Методическото указание за диагностика и лечение на остеопорозата е ориентирано към лекари, изследователи, здравни фондове и други заинтересовани лица и цели:

- профилактика и ранна диагноза 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;
 - подобрене на грижите за пациентите с остеопороза;
 - определяне минимумът от изисквания за осигуряване на медицински грижи за пациентите с остеопороза;

1. Определение

Остеопорозата беше определена по време на консенсус-конференция през 1993 година като „системно скелетно заболяване, характеризиращо се с понижена костна маса и променена микроархитектура на костната тъкан, водещи до повишена чупливост на костта и риск от фрактури“ (33).

Проведена неотдавна консенсусна конференция на United States National Institutes of Health промени това определение по следния начин: „костно увреждане, характеризиращо се с нарушена згравина на костите, преграждащо индивида към повишен риск от фрактури. Згравината на костите отразява интегритета на две основни характеристики: костна плътност и качество на костната тъкан“ (27).

Фрактура при минимална травма е „фрактура, причинена от травма, която не би била достатъчно силна да счупи нормална кост; тя е резултат от намалена компресионна и торсионна издръжливост на костта.“ Клинично такава фрактура може да се определи, когато се появява 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 (33).

Денситометричното 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.

Прилагат се широко използваните определения на научната група на СЗО, които се основават на сравнение на КМП на пациента със средната стойност за нормална млада популация възрастни от същия пол и раса. Пациентът получава т.нар. „T-score“, който представлява броя на стандартните отклонения над или под средната КМП за нормална млада популация възрастни, както следва:

	ОТКЛОНЕНИЕ НА КОСТНАТА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ (КМП) ИЛИ КОСТНО МИНЕРАЛНО СЪДЪРЖАНИЕ (КМС) ОТ СРЕДНАТА СТОЙНОСТ ЗА МЛАДА ЗДРАВА ПОПУЛАЦИЯ
Здрави лица	> -1,0 стандартно отклонение
Остеопения (намалена КМП)	> -2,5 и ≤ -1,0 стандартни отклонения
Остеопороза	≤ -2,5 стандартни отклонения

Научната група на СЗО добави и 4^{та} категория „тежка остеопороза“, в която включва пациенти с T-score < -2.5 и вече получили фрактури при минимална травма.

2. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Фрактурите поради чупливост на костите са следствие от остеопорозата и най-често засягат гръбнака, бедрото и предмишницата. Тези фрактури се увеличават стъпаловидно с напредване на възрастта и са най-важната причина за смъртността и инвалидизацията при възрастното население. Тъй като населението все повече застарява, очаква се бремето на остеопорозата да нарасне значително. Бедрените фрактури са особено инвалидизиращи и заедно с вертебралните фрактури се свързват със значително високо ниво на смъртността.

През последните десетилетия в света се разви истинска епидемия от остеопороза и остеопорозни фрактури, като честотата им нарасна повече от 2 пъти. Понастоящем около 40 % от всички жени над 50-годишна възраст са претърпели поне едно счупване. През 2000 година остеопорозата бе определена като третото социално-значимо заболяване в света (след сърдечно-съдовите и онкологичните заболявания), с прогноза да заеме второ място през 2020 година (8, 14, 18).

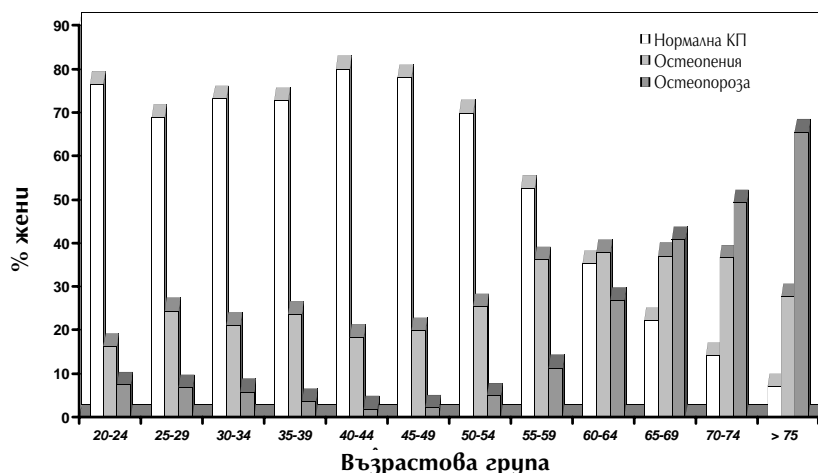
На планетата приблизително 200 милиона души страдат от остеопороза. Очаква се до 2030 година броят на остеопорозните фрактури да се удвои. Счупването на бедрената шийка води до повишение с 10-20 % на смъртността в рамките на 1 година и поне една четвърт от пациентите с такива счупвания имат нужда от продължителен престой в болнични заведения (7).

В САЩ директната годишна цена на остеопорозата през 1995 година е била 13,8 милиарда щатски долара, докато през 1990 година тя е била само 10 милиарда щатски долара, т.е. за 5 години разходите са нараснали с близо $\frac{1}{3}$. В Европа, общата стойност на лечението на пациентите в рамките на първата година след бедрена фрактура се оценява на 14,7 милиарда евро. Ако не се предприемат навременни действия, годишният брой на бедрените фрактури само в рамките на Европа се очаква да се удвои през следващите 50 години, като нарасне от 414 000 до 972 000 (18).

2.1. Разпространение на остеопорозата в Република България

Най-мащабното епидемиологично проучване за остеопороза у нас обхваща данни за костната плътност на предмишницата при 8869 жени на възраст 20-87 години. Рязкото повишаване на честотата на остеопенията и остеопорозата настъпва след 50-годишна възраст, което съвпада с вижданията за наличие на постменопаузална и сенилна остеопороза. В напреднала възраст само около 1/4 от жените имат нормална костна минерална плътност (КМП). На графиката е показана честотата на остеопенията и остеопорозата в различните възрастови групи (10).

Фигура 1. Епидемиология на понижена костна маса у нас



Разпределението на костната минерална плътност (КМП) сред общата група и подгрупата на постменопаузалните жени е показано по-долу в табл. 1, а възрастовата структура на населението – в таблица 2.

Таблица 1. Разпределение на категориите на КМП сред общата група и подгрупата на постменопаузалните жени при общо 8869 изследвани в проучването.

	Обща група (n= 8869)	Жени над 50 години (n= 6221)
Нормална КМП	56,04 % (n= 4970)	47,05 % (n= 2927)
Остеопения	28,80 % (n= 2554)	32,50 % (n= 2022)
Остеопороза	15,16 % (n= 1345)	20,45% (n= 1272)

Таблица 2. Брой на жените на средна възраст (40-80 години) по данни на Национален статистически институт, публикувани декември 2005 година

Жени	брой от населението	% с остеопороза	абсолютен брой
≥40-49 години	543 224	5,0	27 161
≥50-79 години	1 437 753	20,45	294 020
			(n= 1272)

Въз основа на тези данни и възрастовата структура на населението за 2005 година се направи допускането, че жените с риск за остеопороза и остеопорозни счупвания са около 300 316, а тези с риск за остеопения са около 570 052 (5). По-нови данни за КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур на българките показват още по-висока честота на остеопорозата и ниската КМП.

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

У нас над 92 000 жени имат поне една остеопорозна фрактура на прешлен. По данни на Националната Здравноосигурителна каса за периода септември 2003–септември 2004 по клинична пътека „Оперативно лечение при фрактура на бедрената кост“ са преминали около 6274 жени. Средният престой в болница след счупване на бедрената шийка и последваща оперативна намеса е 30-35 дни.

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 настъпване на първата фрактура (4).

У нас първа предстои изготвянето на „бяла книга“ на остеопорозата. Централизираният регистър на остеопорозно болните и тези с остеопорозни фрактури, следва да се съобразява с резултатите от измерване на КМП с ДХА, както и с конвенционалните рентгенови изследвания на гръбначен стълб и гълзи кости.

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.

■ **сенилна или тип 2** – при жени над 70-75 години. Преопределя 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.

■ **идиопатична ювенилна** – при лица във фертилна възраст (под 45-50 години)

3.2. Вторична остеопороза

■ свързана с определени заболявания: хронична бъбречна недостатъчност, тиреотоксикоза, хиперкортицизъм, инсулинозависим захарен диабет, хронична чернодробна недостатъчност, малабсорбция, бъбречна хиперкалциурия и други.

■ при прием на медикаменти, повлияващи костната маса – глюкокортикоиди, антиконвулсанти, хипнотици, щитовидни хормони 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 и – 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 (9):

- ниска стойност на КМП
- предхождаща фрактура при минимална травма след 50-годишна възраст
- хронологична възраст
- семейна анамнеза за остеопороза (счупвания на бедрена

шийка при минимална травма у сестри, майки и бащи след 50-годишна възраст)

Предложени са номограми, **които определят 10-годишния абсолютния фрактурирен риск** в % и включват двата най-големи рискови фактора за фрактури – **възрастта и КМП** (виж табл. 3) (14).

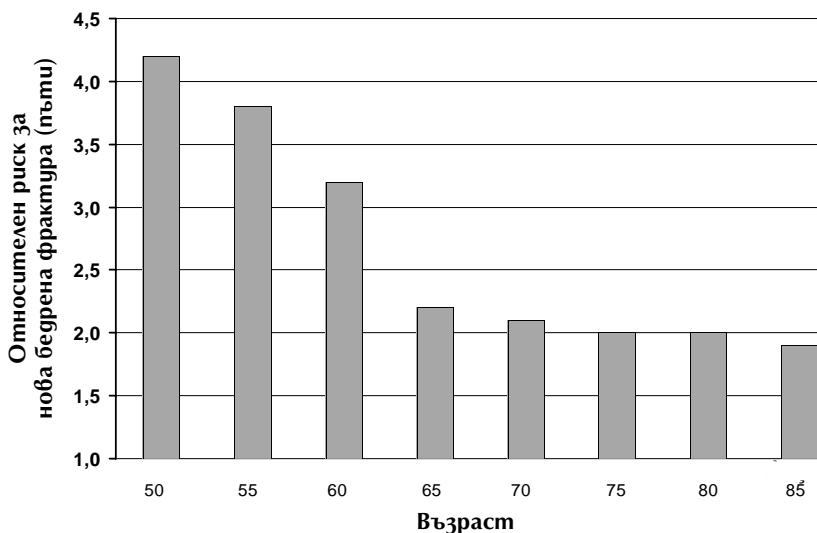
Таблица 3. Десетгодишен абсолютния риск (в %) за остеопорозна фрактура (прешлени, бедро, предмишница, раменна кост) в зависимост от T-score на бедрената шийка и възрастта (14)

Възраст	T-score на бедрена 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. В напреднала възраст предшестващата фрактура постепенно губи част от своята значимост като рисков фактор с първостепенно значение (Фиг. 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 (14).** Рискът расте с нарастване броя на засегнатите членове на семейството.

Фигура 2. Повишение в пъти на абсолютния риск за нова фрактура на проксимален фемур при предшестващи фрактури (11, 14)



Настоящото тютюнопушене е свързано със значимо повишен общ фрактурен риск – 1,25 пъти (14). Приемът на алкохол е асоцииран със значимо повишен фрактурен риск, включително на фемура. Повишението на риска е **пренебрежимо малко до прием на две алкохолни единици дневно (14)**. 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 абсолютния 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 (таблица 4).

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 $\geq 7,5$ 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 4.

Таблица 4. 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 (особено фрактура на бедро при майката)• Системно глюкокортикоидно лечение с продължителност над 3 месеца	<ul style="list-style-type: none">• Ревматоиден артрит• Анамнеза за клинично проявен хипертиреоидизъм• Продължително противогърчово лечение• Снизен прием на калций с храната (виж раздела за хранене)• Пушач

- Синдром на малабсорбция
- Първичен хиперпаратироидизъм
- Прекомерна употреба на алкохол
- Прекомерна употреба на кофеин (биж раздела за хранене)
- Склонност към падане
- Остеопения видима на рентгенография
- Хипогонадизъм
- Ранна менопауза (преди 45 години)
- Тегло < 57 кг
- Загуба на тегло > 10 % от теглото на възраст 25 години
- Продължително лечение с хепарин

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

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

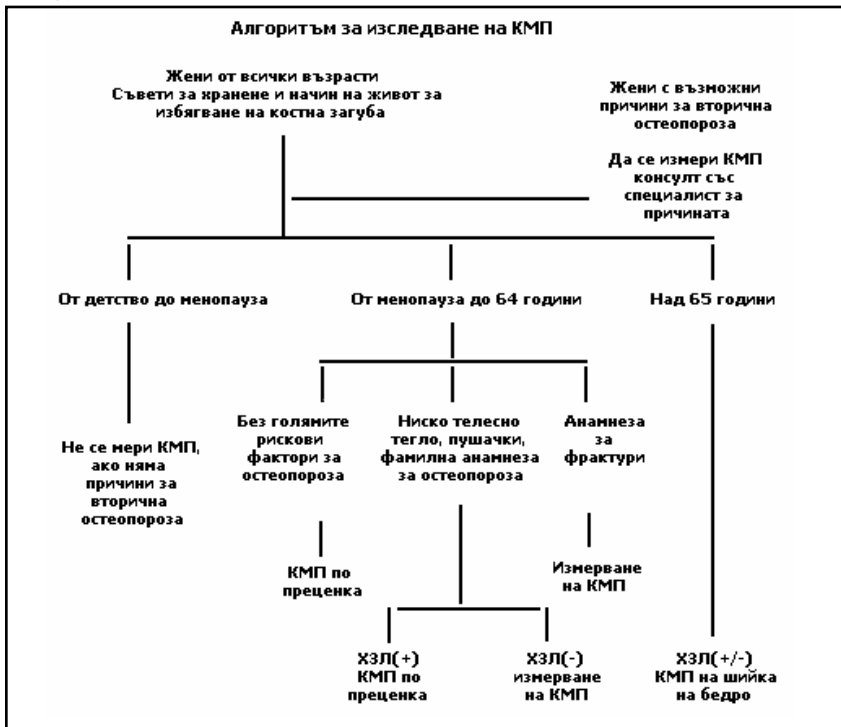
- анорексия
- хронични чернодробни болести
- целиакя
- хиперпаратиреоидизъм
- мъжки хипогонадизъм
- бъбречна недостатъчност
- ревматоиден артрит
- дефицит на витамин D (остеомалация)
- ренална хиперкалциурия

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 КМГ, 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 КМГ. 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 КМГ.

Указанията на National Osteoporosis Foundation (NOF) гонускам, 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 проведат лечение, което е с ниски разходи (27).

Практически удобен за избор на кандидатите за измерване на КМП е предложеният по-долу алгоритъм (виж фиг. 3).

Фигура 3. Алгоритъм за изследване на костната минерална плътност* (19)



* ХЗЛ – хормон-заместващо лечение

5. ДИАГНОЗА

Според научната група на СЗО диагностицирането на остеопорозата се основава на измерването на КМП. Класификацията на СЗО според стойностите на КМП е разработена за постменопаузални жени от бялата раса и важи само за двойно-енергийна рен-

тгенова абсорбциометрия (DXA) на лумбални прешлени и проксимален фемур (20).

Измерването на костната маса се основава на рентгенов, радиоизотопен или друг одобрен метод, който идентифицира костната маса, открива костната загуба или дава данни за качеството на костта в показани за това изследване индивиди. В тесен смисъл под остеогензитометрия (остео = кост, гензитометрия = измерване на плътност) се разбира рентгеновата абсорбциометрия. Други техники като количественият ултразвук (QUS), измерват качества на костта, свързани с КМП.

Достъпните у нас технологии за измерване са изложени в таблица 5.

Таблица 5. Достъпни у нас технологии за измерване на КМП и асоциирани костни показатели.

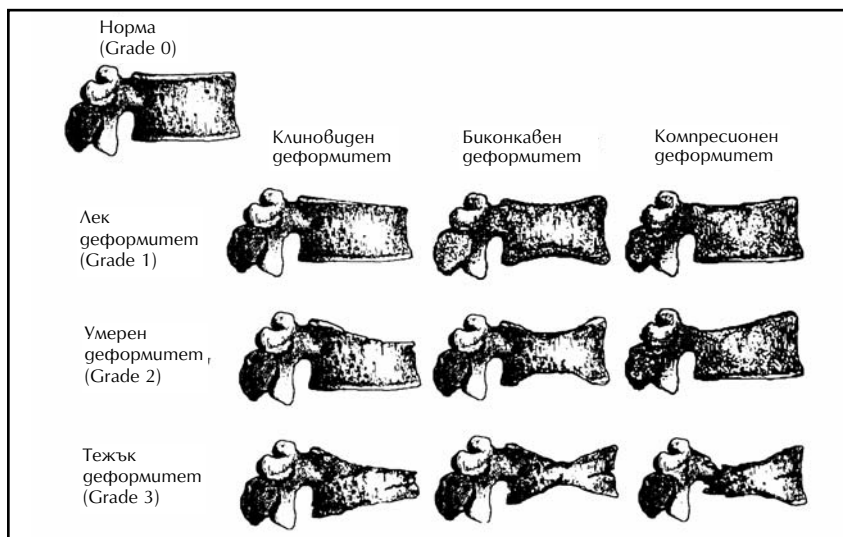
Техника	Измервани места
Двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA)	Поясни прешлени в предно-задна проекция, проксимален фемур, предмишница, цяло тяло
Периферна двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (pDXA)	Предмишница
Периферна едно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (SXA)	Предмишница
Количествен ултразвук (QUS)	Петна кост, предмишница, тибиа
Количествена компютърна томография (QCT)	Прешленни тела

5.1. 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—най-широко използваният критерий—се определя при измерването на вертикалната височина на тялото на прешлена по предния ръб, в 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 фрактурен деформитет.

Полуколичественото визуално степенуване на вертебралните фрактури по Н.К.Genant 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 (22).

Фигура 4. Полуколичествена вертебрална морфометрия по Harry Genant (16) „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.

5.2. Измерване на КМП (остеогензитометрия)

Изложените по-долу препоръки отговарят на препоръките на Международното Дружество по Клинична Дензитометрия (ISCD) (20).

5.2.1. Медицински показания за измерване на КМП:

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.

3. Мъже ≥ 70 -годишна възраст.

4. Всички възрастни, които са получили счупвания при минимална травма.

5. Всички лица със заболявания, причиняващи вторична остеопороза.

6. 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, супресивни дози щитовидни хормони, антиконвулсанти, хипнотици.

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

8. 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).

5.2.2. Аксиална DXA

Препоръчва се измерване на двете основни места – прешленни тела в предно-задна проекция и проксимален фемур при всички пациенти. Измерване на предмишницата с DXA се препоръчва единствено, ако:

- прешленни тела в предно-задна проекция и проксимален фемур не могат да бъдат измерени или правилно интерпретирани
- налице е хиперпаратиреоидизъм
- налице е високостепенно затлъстяване

При измерването на прешленни тела 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 обаче следва да се основава на поне два здрави прешлена. Латералната проекция да не се използва за поставяне на диагноза, но може да се ползва при мониториране ефекта от лечението или при очаквана спондилартроза.

При измерване на проксимален фемур за диагноза да се ползва най-ниската измерена стойност на T-score на total hip или femoral neck. За мониториране ефекта от лечението да се ползва стойността от total hip. При възможност да се ползва усреднената стойност от двата проксимални фемура (dual femur).

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 фемур се препоръчва DXA на прешленни тела у жени на възраст до 65 години, а след 65 години – DXA на проксимален фемур.

5.2.3. Периферна остеодензитометрия

Тук се включва рентгеновата абсорбциометрия на предмишница или петна кост (pDXA, SXA). Основното им предимство е ниската цена и лесна 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 (3). Ето защо тези техники се включват в контекста на общата оценка на «фрактурния риск» наравно с клиничните рискови фактори.

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.

Противопоказания за извършване на рентгенова остеогензиометрия

Медицински противопоказания за остеогензиометрия са на лице, 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, поради наличие на артефакти (протези, имплантати), анатомични отклонения и други. Вторият случай обхваща вредите от йонизиращото лъчение при рентгеновата абсорбциометрия. Противопоказание за рентгенова абсорбциометрия е **наличието или съмнението за бременност**, извършено в последните 3 дни радиационно или рентгеноконтрастно изследване, **детска възраст** (относително противопоказание).

Количествен ултразвук на костта (Quantitative Ultrasound)

У нас поради ниската му цена и липсата на радиация широко се наложи количественият ултразвук (QUS) на петна кост (трансверзален ултразвук) и дистален радиус (аксиален ултразвук).

QUS не измерва КМП, а определени биофизични качества на костта, които нямат пряко отношение към калциевото съдържание на костта. QUS измерва две основни 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 придава на двете величини определена тежест и ги комбинира в една единствена, наричана по различен начин – **Stiffness index или QUI** и гр. 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 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!

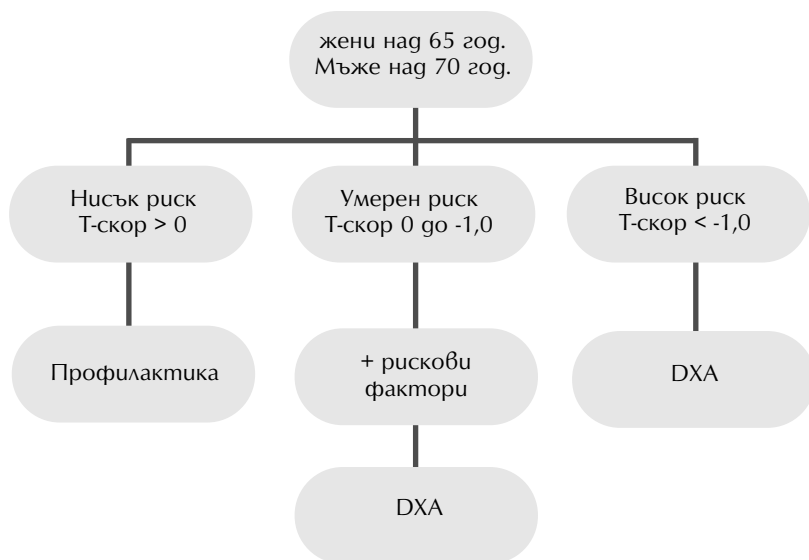
2. Количественият ултразвук е утвърдена методика за оценка на съвкупния фрактурен риск. Намаление с едно стандартно отклонение на параметрите на количествения ултразвук се асоциира с по-малко повишение на фрактурния риск (1,5–1,6 пъти), в сравнение с идентично по големина намаление на КМП (1,6–2,0 пъти).

3. Не може да се прави сравнение между КМП и параметрите на количествения ултразвук, нито пък между различните апарати за количествен ултразвук (2). 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 (виж фигура 5).

Фигура 5. Алгоритъм за прескрининг на кандидатите за DXA с количествен ултразвук (предложение на производителите на остеометри GE Lunar и Hologic Inc.)



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

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

• **Диагноза при постменопаузални жени**

Прилагат се критериите на СЗО за T-score. Те се прилагат за най-ниския измерен T-score на прешленни тела, **усреднени стойности от всички зони на проксималния фемур, бегрена шийка, или проксимален радиус.**

• **Диагноза при мъже**

Дензитометричните критерии на СЗО не могат да се прилагат автоматично.

Класификацията според T-score **може да се прилага при мъже на възраст ≥ 50 год.**

Самостоятелно приложение на T-score при мъже под 50-годишна възраст не се препоръчва, а се ползва Z-score (виж по-долу).

• **Диагноза при пременопаузални жени**

Дензитометричните критерии на СЗО не могат да се прилагат автоматично. Препоръчва се **приложението на Z-score**, отразяващ броя стандартни отклонения, с които измерената КМП 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 подрасстващи 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.

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

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. Така той има **две основни приложения**:

1. **При постменопаузалните жени и мъжете над 50-годишна възраст Z-score $\leq -2,0SD$ 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 $\leq -2,0SD$ се обозначава като „КМП по-ниска от очакваната за възрастта“** и в съчетание с клинични, рентгенови или лабораторни критерии представлява еквивалент на диагнозата остеопороза при постменопаузалните жени.

• 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 допуска. На сравнение подлежат стойностите на КМП на прешленни тела, а в отделни случаи – и на бедрена шийка.

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 се прилага само, ако пациентът е съгласен да започне скъпоструващо фармакологично лечение.*

2. *За мониториране ефекта от провежданото фармакологично лечение и отграничаване 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.*

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 гадения апарат. Обикновено се изчислява промяна, която да надвишава 2 пъти грешката на възпроизводимостта на гадения апарат.

2. В случай на провеждано скъпоструващо фармакологично лечение – 2 години 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.

Звената, осъществяващи измервания на КМГП и количествени ултразвук следва да осъществяват редовен контрол на качеството и да определят грешката на възпроизводимостта *in vivo* на апаратите (дензитометрите), с които работят. Следва да се спазват минималните изисквания на Международното Дружество по Клинична Дензитометрия (ISCD) за информацията, съдържаща се в разпечатките от остеодензитометрията (20). Необходимо е да се спазват законите и нормативни актове за регистрация на апаратите и лицензиране на работещите с тях (2, 3).

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 хидроксипролин, уринният пиридинолин (PYR), уринният дезоксипиридинолин (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 серумният остеокалцин, уринният DPD, beta-CrossLaps (серумен).

Маркерите на костно образуване и разграждане имат значение при определяне скоростта на костната обмяна. Тези биохимични маркери могат да бъдат използвани за идентифициране на постменопаузалните жени, които губят по-бързо костна маса, но засега липсва консенсус по този въпрос.

При проучвания сред популацията се установява, че маркерите на костно разграждане имат прогностичен ефект за определяне на фрактурния риск (22). В същото време, прогностичната им стойност при оценяване на отделните индивиди все още не е потвърдена. Измерванията на тези костни маркери се характе-

ризиран с висока степен на вариабилност вътре в групата от индивиди.

Биохимичните маркери на костен обмен нямат роля при поставянето на диагнозата „остеопороза“.

Маркерите на костния обмен имат стойност при прогнозиране и мониториране на отговора към провежданото антирезорбтивно лечение, но само при постменопаузални жени. Нормализирането на маркерите на костния разпад и костно формиране след антирезорбтивно лечение показва наличието на фармакологично въздействие върху костните клетки и предполага успех на провежданото лечение. Маркерите на костен обмен могат да бъдат измерени в началото на скъпоструващо фармакологично лечение и повторно между 3-ия и 6-ия месец от провеждането му. Спад с над 20-30 % спрямо изходните стойности е предиктор на положителен терапевтичен ефект. По-нататъшно проследяване не се препоръчва, тъй като стойностите достигат „плато“ между 6-ия и 12-ия месец от лечението.

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 геоксипиридинолин (уринен маркер на разграждане).

5.4. Стандартни биохимични изследвания

Веднъж поставена диагнозата остеопения или остеопороза изисква 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 чести причини е представен в таблицата по долу.

Таблица 6. Лабораторен минимум за изключване на причини за вторична остеопороза

Провеждано изследване	Цел на изследването
хемоглобин, хематокрит и левкоцити	изключване на кръвно заболяване
СУЕ, общ белтък (евентуално албумин)	изключване на миелом и ревматологично заболяване
серумен креатинин	изключване на ХБН
серумен калций, фосфор, алкална фосфатаза; 24-часова калциурия или уринно съотношение калций/креатинин	изключване на хиперпаратиреоидизъм и ренална хиперкалциурия
Кръвна захар	изключване на захарен диабет
чернодробни ензими	изключване на напреднали чернодробни лезии

При наличие на показания в скрининга се включват и измерване на тиреотропния хормон (TSH) в серума – за изключване на тиреотоксикоза, паращитовиден хормон (PTH) и серумни нива на 25(OH)D – за изключване на хиперпаратиреоидизъм и недостиг на витамин D.

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

- съмнение за наличие на заболяване, обуславящо ниската костна маса

- Z-score \leq -2,0 SD

6. КОРТИКОСТЕРОИД-ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА

Кортикостероидиндуцираната остеопороза (КСИОП) е сериозен проблем при пациенти, подложени на системно стероидно лечение за различни неинфекциозни възпалителни заболявания - СЗСТ, РА, бронхиална астма, ХУХК, болест на Крон и груги.

КСИОП може да настъпи при мъже и жени във всяка възраст. Значение има и наличието на груги сериозни рискови фактори – менопауза, възраст над 65 години, анамнеза за предшествуващи фрактури.

До негативен баланс на костната обмяна се стига чрез комплекс от системни и локални ефекти на КС (кортикостероидите) върху костния и минерален метаболизъм:

1. подтискане на костното образуване
2. повишена костна резорбция
3. намалена чревна абсорбция на калций
4. повишена уринна екскреция на калций
5. вторичен хиперпаратиреоидизъм
6. намалени нива на половите хормони

Кортикостероид-индуцираната костна загуба варира от 10 до 40 % и зависи от дозата, продължителността на лечението и основното заболяване. През първата година настъпва бързо намаление предимно на трабекуларна кост (10-20%), последвана от около 2% годишна загуба в следващите години и постигане на плато след петата година. Намалението на КМП на бедрената шийка е 2-3% годишно. Степента на намаление на КМП е в зависимост предимно от кумулативната доза на КС.

Установената честота на КСИОП е 50% при лечение с КС повече от 6 месеца, а фрактури настъпват в около 1/3 от пациентите, провеждащи дългосрочна терапия (повече от 1 година). Повечето обзори и ръководства приемат като праг за оценка на риска от КСИОП провеждането на лечение с 7,5 mg Преднизолон дневно за повече от 3 месеца. Най-важният диагностичен метод е DXA на прешленни тела и бедрена кост. От значение са и рентгеновото изследване на торакални и лумбални прешлени в профилна проекция, стандартните лабораторни изследвания, костни маркери, TSH, PTH, полови хормони. При T-score между 0 и -1,5 SD са необходими общи мерки за профилактика на ОП и контролна ОДМ след 1 година. Започване на лечение се препоръчва при T-score <-1,5 SD, тъй като фрактурният праг при КСИОП е различен от 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), както и приложение на депо-тестостерон при мъже с ниски серумни нива на свободен тестостерон. Необходимо е да се осигури достатъчен прием на калций и витамин D.

7. Поведение при пациенти с посткастрационен синдром, ранна менопауза, тежка и патологична пери- и постменопауза

1. Поставяне на диагноза при посткастрационен синдром – анамнеза, епикриза, гинекологичен преглед и ултразвуково изследване, хормонален анализ, дензитометрия. Патогномоничен белег – ниски нива на серумен естрадиол на фона на стойности на ФСХ (фоликулостимулиращ хормон) над 30 U/L. Лечебен алгоритъм – естрогеново лечение (с или без гестаген в зависимост от наличието или липсата на матка), препоръчително по трансдермален път, с цел профилактика на остеопорозата. При наличието на контраиндикации или данни за авансирала остеопороза – лечение с бифосфонати или стронциев ранелат. При прилагането на хормонално заместително лечение е препоръчителен периодичен мамологичен контрол.

2. Ранна менопауза – при наличието на анамнестични, клинични и параклинични данни за естрогенов дефицит преди 45-годишна възраст. Диагностичен алгоритъм – анамнеза, гинекологичен преглед и ултразвуково изследване, хормонален анализ. Патогномоничен белег – ниски нива на серумен естрадиол на фона на стойности на ФСХ над 30 U/L. Допълнителен критерий – липсващ или нередовен МЦ (менструален цикъл). Средство на избор за профилактика на остеопорозата – хормонална заместителна терапия с естрогени и гестагени в минимална ефективна концентрация. При авансирала остеопороза – лечение с бифосфонати и стронциев ранелат. При прилагането на хормонално заместително лечение е препоръчителен периодичен мамологичен контрол.

3. Тежка и патологична пери- и постменопауза. Диагностичен алгоритъм – анамнеза, епикриза, гинекологичен преглед и ултразвуково изследване, хормонален анализ, костни маркери, дензитометрия. Решаващи за диагнозата са данните от анамнезата, дензитометрията и анализът на костните маркери. При наличието на кореспондираща с възрастта загуба на костно вещество и остеопения препоръчително е профилактирането на остеопорозата с хормонална заместителна терапия. При данни за налична остеопороза и/или данни за екстремна загуба на костно вещество – лечение с бифосфонати и стронциев ранелат. При прилагането на

хормонално заместително лечение е препоръчителен периодичен мамологичен контрол.

8. Поведение при настъпила вече остеопорозна фрактура

От гледна точка на ортопедията и травматологията проблематиката на остеопорозата се концентрира върху настъпилата вече фрактура в следните по-важни насоки:

- Ефективно консервативно и хирургично лечение на настъпили типични остеопоротични фрактури, каквито са счупванията на прешлените, шийката на бедрената кост и трохантерния масив, фрактури на проксималния хумерус и дисталния - радиус. По-редки, но също така проблемни са остеопоротичните счупвания на тазовия пръстен и гългите тръбести кости.
- Препотвратяване на повторни и последващи остеопоротични фрактури.
- Редуциране на риска от асептично разхлабване при ендопротезиране на големите стави чрез профилактика на поротичната перипротезна остеолиза.

В рамките на изработването на единен стандарт за профилактиката и лечението на остеопорозата Българското научно дружество по ортопедия и травматология (БОТА) препоръчва следните мерки:

- Неоперативното лечение по правило изисква продължителна имобилизация, заплашваща с развитие на фрактурна болест, и често води до неблагоприятни анатомични и функционални резултати. Консервативният подход е приложим при някои счупвания – вертебрални, тазови, на горния крайник – като стремежът е към скъсяване на сроковете на имобилизация и ранна рехабилитация. Фрактурите на проксималния фемур, на диафизите на гългите тръбести кости, както и някои прешленни счупвания са контраиндицирани за консервативно лечение и са обект на оперативно лечение.
- При предприемане на хирургична интервенция следва да се има предвид, че намалената костна плътност и редуцираната здравина на костта предразполагат към разхлабване и изпроцване на имплантите, като правило последвани от разпадане на фиксацията, несрастване или срастване в порочно положение.

- Голяма част от пациентите са със сериозни общоздравословни проблеми и не са подходящи за мащабни оперативни процедури.
- При планиране на оперативното лечение трябва да се дава предимство на импланти, осигуряващи по-добра стабилност при влошено качество на костта – интрамедуларни пирони, заключващи плаки, педикуларни спинални инструменти – като изборът на остеосинтезно средство се съобразява с вида на конкретното счупване.
- При пациенти във влошено общо състояние когато е възможно да се предпочитат минимално-инвазивни остеосинтезни техники: закритата интрамедуларна остеосинтеза, МИПО, вертебропластика, кифопластика.
- При необходимост металната остеосинтеза да се комбинира със средства за стимулиране на локалната остеогенеза: авто и хомоостеопластика, костни субститути, както и с локално прилагане на костен цимент.
- Пациентите, лекувани консервативно или оперативно по повод доказана остеопоротична фрактура след провеждане на ортопедичното лечение задължително да се насочват за проследяване на костна плътност към институцията със съвременни инструментални възможности (DEXA и др.) с оглед предприемане на медикаментозно лечение по показания. Същото се отнася за болни, при които преди травмата не е диагностицирана остеопороза, но характерът на фрактурата предполага наличие на такава.
- При извършване на ендопротезиране при пациенти с доказана остеопороза, както и при такива с остеопоротични фрактури на бедрената шийка, да се предпочитат ендопротези с циментово закрепване пред механични такива.
- Пациентите, претърпели алопластика на големи стави, да провеждат следоперативно 6-месечен курс с бифосфонат (перорален или парентерален) с оглед профилактика на перипротезната остеолиза и предотвратяване на асептично разхлабване. При болни, при които ендопротезирането е извършено на фона на доказана остеопороза профилактичният курс следва да продължи минимум 1 година или да се провежда системна терапевтична курс до нормализиране на остеометричните показатели.

9. НЕФАРМАКОЛОГИЧНИ ГРИЖИ ЗА ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЕОПОРОЗАТА

Основнополагащ принцип е промяната в начина на живот като се намали влиянието на модифицируемите рискови фактори (виж табл. 4) и се засили това на протективните фактори, към които спадат храненето и физическата активност.

9.1. Хранене

1. Адекватният прием на калций и витамин D с храната или под формата на добавки 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 или като хранителни добавки са съществено допълнение към лечението за остеопороза.

3. Препоръчваният прием на калций от всички източници (където „всички източници“ означава цялата храна заедно с хранителните добавки), е следният (20, 25, 31):

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 добавка** да се има предвид следното:

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

Б) при прием на богата на калций храна да се ползват данните за съдържанието на калций и витамин D, посочени в таблица 7.

В) при прием на калциеви таблетки да се отчита съдържанието им на елементарен (ионизиран) 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 (25). 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).

9. Препоръчваният прием на витамин D от всички източници (където „всички източници“ означава цялата храна заедно с хранителните добавки), е следният (6):

А/ Мъже и жени под 65 години – 400 IU (10 µg)/дневно

Б/ Мъже и жени над 65 години – 800 IU (20 µg)/дневно

10. Повишеният **прием на белтъци** при тези, които имат неадекватен прием с храната, 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.

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

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

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

14. Ролята на иприфлавонолите и соевите продукти за профилактика на фрактурите засега не е потвърдена.

Таблица 7. Приблизително съдържание на калций в често използвани храни по БДС (1)

Продукт	Съдържание на калций в 100 g
МЛЯКО И МЛЕЧНИ ПРОИЗВЕДЕНИЯ	
Прясно мляко краве пастеризирано	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

9.2. 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 възрастните хора, особено живеещите в домове за стари хора.

Упражненията с малки тежести, както и упражненията за сила водят до задържане 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. Образованата при това млечна киселина променя алкално-киселинното равновесие и разтворимостта на калциевите йони. Прекалената физическа активност при тежка умора може да доведе и до сериозни травми и последващо обездвижване. Смята се, че разходка на разстояние от 7 км. дневно е добра и разумна физическа активност.

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

Програми 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.

9.3. 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 им, и съдържат упражнения за повишаване на силата и баланс, където е нужно. По характер тези програми са мултидисциплинарни и трябва да станат достъпни за всички.

10. 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:

10.1. Антирезорбтивни антиостеопорозни средства:

10.1.1. Бифосфонати

Бифосфонатите (Alendronate, Risedronate, Ibandronate, Zoledronate) потискат костната резорбция чрез влиянието си върху остеокластите.

Първият утвърден в света и у нас препарат за лечение и профилактика на остеопороза е Alendronate.

Загължително условие за правилното приложение на бифосфонатите е тяхното комбиниране с витамин D (при всички жени) и евентуално калциеви препарати (при жени след 60-65 годишна възраст)

Alendronate

Alendronate се прилага продължително време в доза от 5 mg/дневно за профилактика на остеопороза и 10 mg/дневно за лечение на доказана остеопороза. Еднократна седмична доза Alendronate (70 mg) има доказан ефект върху КМП, сравним с този на схема с 10 mg ежедневна доза. В момента се ползва и комбинирана седмична форма с добавен витамин D.

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) (28). 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 предхожващи вертебрални фрактури. Alendronate повишава стойностите на КМП във всички измерени места и значимо намалява (36 %) честотата на клиничните вертебрални фрактури при жени с остеопороза (28). Проучването 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) и трайна антифрактурна ефективност, която не намалява с времето.

В резюме, **Alendronate има благоприятен ефект по отношение предотвратяване фрактури на гръбначния стълб, бегрената шийка и грузи невертебрални фрактури при постменопаузални жени.**

• **Комбинирано лечение.** Комбинираният ефект на Alendronate и естроген при постменопаузни жени е проучен при жени, които са получавали заместващо лечение с естроген в продължение на не по-малко от 1 година. Резултатите предполагат, че комбинирането на Alendronate и естроген би било по-ефикасно отколкото самостоятелното прилагане на всеки един от препаратите. Макар че аддитивното повишаване на КМП да е факт при комбинирано лечение, липсват преки доказателства за снижение в честотата на фрактурите.

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

• **Бифосфонати 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 третирани с глюкокортикоиди пациенти 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 са единственото лечение, което е доказано ефикасно за намаляване на вертебралната фрактура 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.

1. При постменопаузни жени с остеопороза Alendronate е ефикасен по отношение предотвратяване на вертебрални и невертебрални фрактури.
2. При жени в начална менопауза с риск за развитие на остеопороза, Alendronate е ефикасен за поддържане на КМП на гръбнак и феморална шийка.
3. При мъже с остеопороза Alendronate е ефикасен при предотвратяване на вертебрални фрактури.
4. При глюкокортикоидно индуцирана остеопороза при мъже и постменопаузни жени Alendronate е ефикасен при предотвратяване на вертебрални фрактури.

Ibandronate

Ibandronate е първият бифосфонат, предлаган в интермитентен прием от 1 път месечно. Данните за ефективността на Ibandronate са основно от проучването BONE (13). 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 подобрени подгрупи (такива с предшествващи фрактури на прешлените или T-score на цялото бедро под -3.0SD). Намалената честота на приема редуцира и свързаните с бифосфонатите гастро-интестинални странични действия (13).

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 $-3.0SD$.

Risedronate

Risedronate е бифосфонатът, който се появи сравнително наскоро на нашия пазар. Проучванията VERT-1, VERT-2 показват неговата ефективност върху гръбначните фрактури, а проучването HIP (Hip Intervention Program) - и върху негръбначните фрактури, и в частност върху тези на проксималното бедро. 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, но пък при спиране на приема му най-рано се изчерпва (17).

Подобно на други бифосфонати днес Risedronate се предлага в таблетна форма за ежеседмично приложение (35 mg). Той се явява средство на първи избор за лечение и профилактика на остеопороза подобно на Alendronate

Интравенозни форми на бифосфонатите

Съвременна новост представляват бифосфонатите за еднократно венозно приложение на големи периоди от време: Ibandronate (5 mg на 3 месеца) и Zoledronate (1 mg годишно). **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. 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 набавка на калций и витамин D, с цел нормализиране серумните им нива и избягване на възможна остеомаляция. Едно от сериозните, макар и много редки странични действия е

увреда на бъбречния паренхим и функция. То е регистрирано основно при приложение на золендроновата киселина на фона на креатининов клирънс пог 30 ml/min. Друго странично действие е остеоонекрозата на челюстните кости, което изисква спазването на добра устна хигиена, скрининг за сериозни зъбни проблеми и повишено внимание особено на фона на имunosупресия или малигнено заболяване. **Задължително изискване е приложението на тези препарати да става в болнична обстановка.**

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. Резултатите от 3-годишното проучване на антифрактурната ефективност на еднократната ежегодна инфузия на Zolendronate показват понижаване броя на морфометричните гръбначни фрактури със 70 %, а рискът от фрактури на бедрената кост (свързани със значителна смъртност сред хората с 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 фактора на фрактурния риск – костната минерална плътност и биохимичните маркери на костен обмен.

Интравенозните бифосфонати са алтернатива при невъзможност за приложение на пероралните форми. Засега у нас липсва достатъчен клиничен опит с този вид препарати.

10.1.2. 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.

Raloxifene е единственият SERM, който е утвърден за профилактика и лечение на остеопороза. Приема се като единична таблетка (60 mg/ден) без да се има предвид хранене, добавка на калций и витамин D или прием в определен час от деня. Raloxifene има естроген-агонистичен ефект върху костния и мастен метаболизъм и естроген-антагонистичен ефект върху млечните жлези и ендометриума.

• **Ефект върху костната система.** Голямото рандомизирано плацебо-контролирано проучване Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) изследва антифрактурната ефикасност на Raloxifene при жени с остеопороза в менопауза. 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 (32).

• **Ефекти извън костната система:**

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

– 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.

3. Raloxifene **намалява със средно 40 % общия риск за миокарден инфаркт и инсулт** при рискови пациенти.

Raloxifene е лечение на първи избор за профилактика и лечение на остеопороза при постменопаузални жени.

ОБОБЩЕНИЕ

Raloxifene е ефикасен при предотвратяване на вертебрални фрактури при постменопаузни жени с остеопороза.

10.1.3. 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-мощен от човешкия, рекомбинантен съомга-калцитонин е стандартната химическа форма на медикамента, прилагана основно под формата на назален спрей.

• **Лечение с калцитонин на постменопаузални жени с остеопороза.** Само едно проучване Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF) Study позволява да се установят промени в честотата на фрактурите. При това проучване дневна доза от 200 IU назален съомга-калцитонин значително намалява вертебрални-

те фрактури с 33–36 %. Проучването не доказва снижение в вертебралните фрактури (12).

• **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.

ОБОБЩЕНИЕ

1. Назално прилаганият калцитонин (200 IU дневно) е средство от втора линия за лечение на постменопаузална остеопороза и профилактика на вертебрални фрактури.

2. Калцитонин е ефикасен при потискане на болката, съпровождраща острият вертебрални фрактури, както и за профилактика на костната загуба при имобилизация в резултат на такава фрактура (назално и инжекционната форма от 100 IU).

3. Калцитонин е особено ефикасен при алгодистрофия, малигнени хиперкалциемии и болест на Пейджет (назално и инжекционната форма от 100 IU)

10.1.4. Хормонално-заместително лечение

Използваното досега хормонално-заместително лечение (ХЗЛ) за момента не се препоръчва 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 (30).

Регулаторните органи от декември 2003 година не препоръчват приложението на ХЗЛ, поради което за момента те не се включват в профилактиката и лечението на остеопорозата (ЕМЕА, Изпълнителна Агенция по Лекарствата) (15).

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 предшествашо 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 години) води до редукция на коронарната калцификация с 42 %. Следователно естрогените имат кардиопротективен ефект при по-мла-

дите менопаузални жени и могат да превентират развитието на атеросклероза, ако лечението изпревари развитието ѝ. При по-възрастните менопаузални жени с налични вече атеросклеротични промени в съдовите стени ХЗЛ не се оказва ефективно (21, 23). Това поставя пред експертната група въпроса за преосмисляне на терапевтичното приложение на ХЗЛ и по-специално при млади менопаузални жени с цел превенция на вертебралните фрактури и кардиопротекция.

10.2. Кост-изграждащи медикаменти

10.2.1. Човешки рекомбинантен паратиroidен хормон

Синтетичният N-терминален фрагмент, hPTH(1-34), е използван в клиничните изпитвания като Teriparatide rhPTH(1-34). Друг PTH-хормон, съдържащ аминокиселинната последователност rhPTH (1-84) също е налице.

• PTH при лечение на постменопаузална остеопороза.

hPTH(1-34) е ефикасен при предотвратяване на вертебрални и невертебрални фрактури при постменопаузални жени с тежка остеопороза. В 19-месечното проучване Fracture Prevention Trial при жени с прешленна фрактура е постигнато намаление на риска от нови прешленни фрактури с 65 %, а рискът за невертебрални фрактури е намален с 53 %. Основното странично действие на този медикамент е опасността от хиперкалциурия и по-рядко – хиперкалциемия (26).

Teriparatide (hrPTH 1-34) е регистриран у нас и е обещаващо бъдещо средство за лечение на тежка остеопороза при определен контингент пациенти.

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 (24) и TROPOS (29). 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%-доверителен интервал, CI=0,47–0,83), а появата на вертебрални и невертебрални фрактури – с 32% (RR=0,68; 95% CI=0,57–0,81).

Пет-годишното проучване SOTI демонстрира намаляване на не-вертебралните фрактури с 16% (RR=0,84; 95% CI=0,70-0,91). Само в подбрана подгрупа от жени над 74-годишна възраст и с T- score < -2,4SD на бедрена шийка е отчетено понижение на риска от фрактура на проксималния фемур с 36% (RR=0,64; 95% CI=0,412-0,997). Налице са данни и от пет-годишно проучване, които показват продължаващ антифрактурен ефект на стронциевия ранелат. Този антифрактурен ефект е независим от изходната възраст, костната минерална плътност или броя рискови фактори.

ОБОБЩЕНИЕ

Стронциев ранелат 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 неverteбрални 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.

10.2.3. Флуориди

Флуоридните съединения не са адекватно проучени с помощта на съвременните, основаващи се на доказателства стандарти; почти всички проучвания са малки и с ограничена мощ. Лечението с натриев флуорид не показва ефикасност по отношение предотвратяване на фрактури при постменопаузална остеопороза.

ОБОБЩЕНИЕ

Флуорид не се препоръчва за лечение на постменопаузални жени с остеопороза, нито за мъже.

10.2.4. Анаболни хормони

Заместително лечение с **тестостеронови производни** има място при мъже с ниска КМП или фрактури вследствие доказан хипогонадизъм.

Лечението с **анаболни препарати** цели подобряване на мускулната сила и тонус, но не е утвърдено по света при жени с остеопороза.

Лечението с дехидроепиандростерон (DHEAS) засега е експериментално и не се прилага.

Ефективността на отделните медикаменти би могла да бъде обобщена в сравнителен план основно по отношение въздействието върху двата основни вида фрактури – вертебрални и не-вертебрални (в частност и на проксималния фемур). Данните за обобщеното въздействие на наличните медикаменти върху отделните видове фрактури е показана в таблица 8:

Таблица 8. Повлияване на остеопорозните фрактури от прилаганите антиостеопорозни медикаменти (7).

	Гръбначни фрактури	Невертебрални фрактури (общо)	Фрактури на проксимално бедро
Калций	±*	-	-
Витамин D	+	±**	±**
Хормонално-заместително лечение	+	+***	+***
Raloxifene	+	-	-
Alendronate	+	+	+
Ibandronate	+	±****	-
Calcitonin	+	-	-
hPTH(1-34)	+	+	+
Strontium ranelate	+	+	±****

*основно при индивиди над 70-75-годишна възраст

** основно при индивиди над 70-75-годишна възраст или такива с доказан дефицит на витамин D

*** по време на приема на ХЗЛ в ранния постменопаузален период, със загуба на ефекта след спиране на лечението

**** ефект върху фрактурната честота – само в подбрани популации с по-тежка остеопороза или предшестваща фрактура на прешлени или бедро

Всички медикаменти (вероятно без калция) имат ефекти върху вертебралните фрактури. Обаче единствено Alendronate,

Risedronate, Strontium ranelate 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 и Calcitonin доказано нямат ефект върху невертебралната остеопорозна фрактура.

В таблица 9 са обобщени основните извънсkeletalни ефекти на отделните медикаменти. Там, където е възможно, в скоби е показан съответният относителен риск за изява на усложнението.

Таблица 9. Основни екстрасkeletalни ефекти на антиостеопорозните медикаменти със значение при отчитане на фармако-икономическа ефективност

Препарат	Фармако-икономически значими извънкостни действия
Raloxifene	Увеличение на риска от венозен тромбоемболизъм до 3 пъти (RR=2,35, 95% CI=1,20 – 4,62) Понижаване честотата на карцинома на млечната жлеза (RR=0,38, 95% CI=0,24 – 0,58)
Alendronate	При ежедневен прием на 10 mg – около 30 % през 1-вия месец имат оплаквания от диспепсия (езофагеално и стомашно гразнене), до 6-ия месец с оплаквания остават средно 11% При седмичен прием на 70 mg – проблемите от горния отдел на храносмилателния тракт са сходни с плацебо
Ibandronate	При месечен прием на 150 mg – проблемите от горния отдел на храносмилателния тракт са сходни с плацебо
ХЗЛ	Увеличение на риска от венозен тромбоемболизъм, мозъчни инсулти, исхемични сърдечни инциденти и рак на млечната жлеза
Calcitonin	Ринит, алергия, стомашно-чревни явления
Strontium ranelate	венозен тромбоемболизъм (RR=1,04, 95% CI=1,02 – 1,98) без промяна в общата смъртност
hPTH(1-34)	Хиперкалциурия, по-рядко хиперкалциемия

В обобщение: Alendronate е най-изгоден от фармако-икономическа гледна точка. След него в намаляващ ред се подреждат Strontium ranelate ≈ Ibandronate > Raloxifene ≈ Calcitonin. Като много евтина, но недостатъчно ефикасна алтернатива може да се разглежда заместително лечение с витамин D при жени на възраст над 60 години с доказан дефицит на витамин D (и особено при индивиди в старчески домове).

11. ПРАКТИЧЕСКИ УКАЗАНИЯ ЗА ФАРМАКОЛОГИЧНО ПОВЛИЯВАНЕ НА ФРАКТУРНИЯ РИСК И НИСКАТА КОСТНА МАСА

Предлагането на дадена терапия за пациента става по избор на лекуващия лекар като внимателно се претеглят ползите и рисковете в контекста на здравословното състояние на пациента и неговите желания. Терапевтичните режими следва редовно да се преоценяват в светлината на променящото се във времето съотношение полза/риск.

11.1. ПОСТМЕНОПАУЗАЛНИ ЖЕНИ С МНОЖЕСТВЕНИ ФРАКТУРИ НА ПРЕШЛЕННИ ТЕЛА

Това са жените с най-голям риск за нови фрактури.

Лечение на първи избор: Alendronate, Risedronate, Strontium ranelate, Ibandronate, rhPTH(1-34) или Raloxifene (+витамин D ± калций).

Лечението може да започне и без измерване на КМП.

Лечение на втори избор: назален калцитонин при невъзможност от приложението на посочените по-горе средства.

11.2. ПОСТМЕНОПАУЗАЛНИ ЖЕНИ С ДОКАЗАНА С ДХА АКСИАЛНА ОСТЕОПОРОЗА И ПОНЕ ЕДНА ФРАКТУРА НА ПРЕШЛЕННИ ТЕЛА

1. За намаляване на фрактурния риск едновременно за всички предилекционни места – препарат от посочените по-долу едновременно с витамин D ± калций:

- Alendronate – 10 mg дневно или 70 mg един път седмично
- Risedronate – 5 mg дневно или 35 mg един път седмично
- Ibandronate – 150 mg един път месечно
- Strontium ranelate – 2 g вечер ежедневно
- rhPTH(1-34) – подкожни инжекции

2. За намаляване риска от нови прешленни фрактури:
- перорален Raloxifene (60 mg дневно + витамин D ± калций) или
 - интраназален Calcitonin (200 IU дневно + витамин D ± калций).

11. 3. ПОСТМЕНОПАУЗАЛНИ ЖЕНИ С ДОКАЗАНА С ДХА АКСИАЛНА ОСТЕОПОРОЗА СЪС ИЛИ БЕЗ ПРЕДШЕСТВАЩА НЕВЕРТЕБРАЛНА ФРАКТУРА

1. За намаляване на фрактурния риск едновременно за всички предилекционни места – препарат от посочените по-долу едновременно с витамин D ± калций:

- Alendronate – 10 mg дневно или 70 mg един път седмично
- Risedronate – 5 mg дневно или 35 mg един път седмично
- Ibandronate – 150 mg един път месечно
- Strontium ranelate – 2 g вечер ежедневно

2. За намаляване риска от прешленни фрактури: перорален Raloxifene (60 mg дневно + витамин D ± калций)

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

Въздържање от агресивно лечение при лица над 80-годишна възраст.

1. За намаляване на фрактурния риск едновременно за всички предилекционни места при жени с множествени прешленни фрактури или такива с доказана с аксиална ДХА остеопороза – препарат от посочените по-долу едновременно с витамин D ± калций:

- Alendronate – 10 mg дневно или 70 mg един път седмично
- Risedronate – 5 mg дневно или 35 mg един път седмично
- Ibandronate – 150 mg един път месечно
- Strontium ranelate – 2 g вечер ежедневно
- hPTH(1-34) – подкожни инжекции

2. За намаляване риска от бедрени фрактури възрастните жени, ненапускащи често жилищата си следва да получават перорален калций 1000-1200 mg дневно + 800 UI витамин D.

Не се налага предварително измерване серумните нива на витамин D преди започване на лечението.

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

11.5. МЪЖЕ С ДОКАЗАНА С ДХА АКСИАЛНА ОСТЕОПОРОЗА СЪС ИЛИ БЕЗ ПРЕДШЕСТВАЩА ОСТЕОПОРОЗНА ФРАКТУРА

1. За намаляване на фрактурния риск едновременно за всички предилекционни места при мъже с предшестващи вертебрални или невертебрални остеопорозни фрактури – препарат от посочените по-долу едновременно с витамин D ± калций:

- Alendronate – 10 mg дневно или 70 mg един път седмично
- Risedronate – 5 mg дневно или 35 mg един път седмично

11.6. КОРТИКОСТЕРОИД-ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА

1. Минимална ефективна доза на кортикостероидната терапия.

2. Общи мерки: физическа активност, ограничаване на вредните навици (прием на алкохол, тютюнопушене), калциев внос с храната.

3. Калциев внос 1000-1200 mg елементарен калций дневно

4. Витамин D3

5. Alendronate или Risedronate като първи избор

Средство на първи избор за лечение на кортикостероид-индуцираната остеопороза са бифосфонатите – Alendronate, Risedronate, Ibandronate. Доказан ефект върху нарастването на КМП на прешлените имат още калцитонин и рекомбинантен PTH.

11.7. СЪЧЕТАВАНЕ НА НЯКОЛКО ПРЕПАРАТА

Засега съчетаното лечение с няколко фармакологични средства не се препоръчва. Лечението на остеопорозата изисква достатъчна набавка на 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.

11.8. ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО

След първоначална оценка на фрактурния риск, лечението трябва да се провежда до края на живота. Данните за антифрактурната ефективност на препаратите са от проучвания с продължителност до 10 години, а за безопасността – и от по-дълги периоди.

Определянето на оптималния срок на лечение е обект на бъдещи проучвания. Засега се приема, че лечението с даден препарат следва да бъде продължително – няколко години.

11.9. МОНИТОРИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

- предпочитано място за остеогензитометрично мониториране са прешленните тела
- необходимо е повишение на КМП с най-малко 3-4 %, за да се твърди, че наблюдаваната промяна е истинска (т.е. по-голяма от грешката на методиката)
- повторното измерване на КМП обичайно се извършва след 2 години лечение, а в определени случаи – и по-често (виж раздел 5. 2. 4).

12. 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.

12.1. Остра болка

Изключително важни са общите мерки като покой, компреси с лед и други. 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.

12.2. 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.

13. БИБЛИОГРАФИЯ

1. **Байлозов, Д., Н. Бончев, Х. Делчев и сътр.** Таблици за състава на българските хранителни продукти. София, Медицина и физкултура, 1976 г.
2. **Боянов М, Шинков А.** Възпроизводимост на резултатите при рентгеновата остеодезитометрия и количествения ултразвук – резултати от клиничната практика. Рентгенология и радиология 2005, 44(4), 282-286.
3. **Боянов, М.** Рентгенова остеодезитометрия и количествен ултразвук на костите в практиката на клинициста. Ръководство за лекари и оператори на остеодезитометрични апарати. София, ЦМБ – МУ-София, 2007
4. **Консенсусна конференция по остеопороза на НЗОК,** 2000 год, София.
5. **Национален статистически институт,** Популация на Република България, декември 2005 по данни от Интернет - <http://www.nsi.bg/Population/Population.htm>
6. **Препоръки за добра практика по остеопороза,** Българско дружество по ендокринология – 2005г (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]).
7. **Работна група на Българско дружество по ендокринология.** Фармакоикономически анализ на остеопорозата, 2007.
8. **AFSSAPS. Traitement medicamenteux de l'osteoporose post-menopausique,** Recommandations. Actualisation 2006.
9. **American Association of Clinical Endocrinologists** 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. Endocrine Practice, 7, 2001, 4, 293-313.
10. **Boyanov M, Popivanov P.** Prevalence of low forearm bone density in a Bulgarian female referral population. Osteoporosis Int 2002,13(4),288-295.
11. **Brown, JP & Josse RG for the Scientific Advisory Council of the Canadian Osteoporosis Society.** Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Canada 2002.

13. БИБЛИОГРАФИЯ

12. **Chesnut CH III et al.** A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF) study. *Am J Med* 2000;109:267-276.
13. **Delmas PD. et al** Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporosis Int* 2004;15:792-798.
14. **Deutscher Verband fur Osteoporose.** Leitlinien des Deutschen Fachverbandes fur Osteoporose 2006.
15. **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.
16. **Genant HK, Cooper C, Poor G et al.** Interim report and recommendations of the WHO Task force for osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 10, 1999, 259-264.
17. **Harris ST. et al.** Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-1352.
18. **International Osteoporosis Foundation.** Osteoporosis in the European Community a call to action. An audit of policy developments since 1998. Geneva, 2005.
19. **LeBoff M.S. Osteoporosis – Guide to Prevention, Diagnosis and Treatment,** 15 January 2002.
20. **Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC.** Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitometry* 2004; 7: 1-5.
21. **Manson J.E. et al.** Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *N Engl J med* 2007;356:2591-602.
22. **Marcus R, Feldman D, Kelsey J (editors).** Osteoporosis, second edition, Academic press 2001.
23. **Mendelsohn M.E. and Karas R.H.** HRT and the Young at Heart. *New Engl J Med* 356;25, June 21, 2007.
24. **Meunier PJ. et al.** The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis (SOTI). *N Engl J Med* 2004; 350(5):459-468.

25. **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.
26. **Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al.** Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-1441.
27. **NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy.** Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. – *JAMA*, 2001, 285(6), 785-795.
28. **Pols HA. et al.** Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporosis Int* 1999;9:461-468.
29. **Reginster JY. et al.** Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol metab* 2005;90(5):2816-2822.
30. **Rossouw JE. et al.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
31. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Management of osteoporosis – a national clinical guideline. June 2003.
32. **Siris E. et al.** Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. *Osteoporosis Int* 2002;13:907-913.
33. **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 МЕТОДИЧНИТЕ УКАЗАНИЯ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЕОПОРОЗАТА:

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки

Председател на Българско сдружество по ендокринология
Председател на Българска лига за профилактика на остеопорозата
Член на Международната остеопорозна фондация
Началник Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания в КЦЕ, МУ – София

Проф. Сабина Захариева, доктор на медицинските науки

Национален консултант по ендокринология
Член на Ръководството на Българско сдружество по ендокринология
Ръководител на Клиничен център по ендокринология (КЦЕ)
Началник Клиника по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и полови заболявания в КЦЕ, МУ – София

Д-р Михаил Боянов, доктор по медицина

Председател на Българско научно сдружество по клинична гензитометрия
Член на Международната остеопорозна фондация
Главен асистент в Клиника по ендокринология в УБ „Александровска“

Проф. Рашко Рашков, доктор на медицинските науки

Председател на Българско сдружество по ревматология

Проф. Златомир Коларов, доктор на медицинските науки

Председател на Българска асоциация по остеопороза и остеоартроза

Доц. Владимир Христов, доктор по медицина

Член на Ръководството на БДЕ
Началник Клиника по ендокринология в УБ „Александровска“

Доц. Малина Петкова, доктор по медицина

Член на Ръководството на БДЕ
Началник Клиника по ендокринология, ВМИ – Плевен

Доц. Русанка Ковачева, доктор по медицина

Изпълнителен директор на Българска лига за профилактика на остеопорозата

Член на Международната остеопорозна фондация

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

Д-р Пламен Попиванов

Секретар на Българско научно сдружество по клинична дензитометрия

Член на Международната остеопорозна фондация

Главен асистент в Клиника по ендокринология в УБ „Александровска“

Доц. Елиан Рачев, доктор по медицина

Председател на Българско сдружество по акушерство и гинекология

Проф. Петър Тивчев, доктор на медицинските науки

Председател на Българска ортопедична и травматологична асоциация

Началник Клиника по ортопедия и травматология, УМБАЛ

“Царица Йоана“, МУ – София

Доц. Андрей Йотов, доктор по медицина

Заместник председател на Българска ортопедична и травматологична асоциация

Проф. Александър Куртев, доктор на медицинските науки

Ръководител Катедра по педиатрия, МУ – София

Доц. Цветалина Танкова, доктор по медицина

Секретар на Българско сдружество по ендокринология

Началник Клиника по диабетология в КЦЕ, МУ – София

Д-р Александър Шинков

Член на Ръководството на Българско сдружество по ендокринология

Секретар на Българска лига за профилактика на остеопорозата

Член на Международната остеопорозна фондация

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

Д-р Цветанка Петранова

Главен асистент в Клиника по ревматология

Методическо указание за диагностика и лечение на остеопорозата са приети на Консенсусна среща на Ръководствата на БДЕ, БДР, БДАГ, БОТА – 19 юни 2007 година.

**КООРДИНАТОР И ОРГАНИЗАТОР
НА РАБОТАТА ВЪРХУ
МЕТОДИЧЕСКО УКАЗАНИЕ
ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
НА ОСТЕОПОРОЗАТА:**

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки

Председател на Българско сдружение по ендокринология

Председател на Българска лига за профилактика на остеопорозата

Член на Международната остеопорозна фондация

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