

**МИНИСТЕРСТВО НА  
ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

# **ПРЕПОРЪКИ** за добра практика по **Остеопороза**



**БЪЛГАРСКО  
ДРУЖЕСТВО  
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

СОФИЯ, 2019 година

© БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, 2019  
Проф. Анна-Мария БОРИСОВА, *отговорен редактор*

© Румен НИНОВ, *корица и графичен дизайн*, 2019

## **Съдържание:**

### **Кратко представяне на препоръките / 5**

#### **1. Определение / 11**

#### **2. Епидемиология на остеопорозата / 12**

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

#### **3. Класификация на остеопорозата / 16**

#### **4. Откриване на индивиди с повишен риск за остеопороза и фрактури / 17**

- 4.1. Подбор на рискови фактори за клиничната практика*
- 4.2. Инструменти за оценка на фрактурния риск*

#### **5. Диагноза на остеопорозата и понижената костна маса / 21**

- 5.1. Измерване на костната минерална плътност (рентгенова остеодензитометрия)*
- 5.2. Количествен ултразвук на костта*
- 5.3. Конвенционални рентгенови изследвания*
- 5.4. Стандартни биохимични изследвания*
- 5.5. Диагноза и диференциална диагноза*

#### **6. Нефармакологични грижи за профилактика и лечение на остеопорозата / 33**

- 6.1. Хранене*
- 6.2. Физическа активност и предотвратяване на паданията*

#### **7. Лечение на остеопорозата / 36**

- 7.1. Антиостеопорозни средства – бифосфонати, инхибитор на RANK-лиганда (Denosumab), човешки рекомбинантен паратиреоиден хормон, селективни*

## Съдържание:

*естроген-рецепторни модулатори, антитяло срещу остеосклеростин (Romosozumab)*

- 7.2. Други фармакологични средства –  
*Хормон-заместващо лечение, производни на витамин D, допълващи подходи (калцитонин, витамин K, микроелементи и други)*

### **8. Практически указания за фармакологично повлияване на фрактурния риск, ниската костна маса и избор на медикаменти / 50**

- 8.1. Избор на медикамент за лечение на остеопороза – общи указания  
8.2. Избор на медикамент за лечение на остеопороза – практически насоки  
8.3. Продължителност на лечението  
8.4. Мониториране на лечението  
8.5. Съчетаване или редуване на няколко препарата  
8.6. Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза

### **9. Лечение на болката – 60**

- 9.1. Остра болка  
9.2. Хронична болка

### **Литература – 62**

**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;

Настоящите препоръки са поредна подобрена версия на българските методични указания за диагностика и лечение на остеопорозата и остеопорозните фрактури (версия от 2013 година). Основните използвани източници са Европейското ръководство за диагностика и лечение на остеопорозата при постменопаузални жени (European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>); Френски препоръки за постменопаузална остеопороза – 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2018 Oct;85(5):519-530. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.009 и Клиничните препоръки за диагностика и лечение на постменопаузална остеопороза на Американската асоциация на клиничните ендокринолози и на Американския колеж по ендокринология от 2016 година (American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis – 2016. Endocrine Practice, vol. 22, 2016, Suppl 4, 1-42).

Предложеното степенуване на доказателствата е основано на предложеното от ААСЕ / АСЕ (2018). Ползвана е следната модифицирана схема:

## Приложение 1. Формулиране на препоръките

Класове на препоръките		
Клас I	<i>Препоръчва се</i>	Ползи >>> потенциален риск и недостатъци
Клас IIa	<i>Трябва да се вземе предвид</i>	Ползи >> потенциален риск и недостатъци
Клас IIb	<i>Може да се вземе предвид</i>	Ползи >= потенциален риск и недостатъци
Клас III	<i>Не се препоръчва</i>	Липса на полза/потенциална увреда

Ниво на достоверност		
Ниво А	<i>Високо ниво на достоверност</i>	Данни, получени от множество рандомизирани клинични проучвания или мета-анализи
Ниво В	<i>Умерено/Ниско ниво на достоверност</i>	Данни, получени от единично рандомизирано клинично проучване или нерандомизирани проучвания
Ниво С	<i>Много ниско ниво на достоверност</i>	Данни, получени от малки проучвания, консенсуси или експертни мнения

## Кратко представяне на препоръките

### Оценка на риска от остеопороза и поставяне на диагнозата остеопороза:

1. При всички жени на възраст  $\geq 50$  години е препоръчително да се оцени рискът от остеопороза (**клас IIa, ниво на достоверност A**).
2. Изходно са необходими снимане на анамнеза, обективно състояние на пациента и оценка на риска от фрактури (евентуално с въпросника FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) (**IIa, A**).
3. В оценката на повишения риск от фрактури влизат възрастта, полът, ниският индекс на телесна маса, предшестващите фрактури, бедрените фрактури при родителите, лечението с глюкокортикостероиди, тютюнопушенето, приемът на алкохол над 3 единици дневно и данните за вторична остеопороза (**I, A**).
4. Съобразно резултата от оценката на риска от фрактури се преценява дали да се пристъпи към изследване на костна минерална плътност (**IIb, A**).
5. При изследване на костната минерална плътност се използва двойно-енергийна абсорбциометрия (DXA) на лумбални прешлени и/или на проксимален фемур (**Ia, A**).
6. Диагнозата остеопороза се поставя клинично при наличие на бедрена или прешленна фрактура, причинена от минимална травма, при изключени други метаболитни костни заболявания (**IIb, B**); или дензитометрично (инструментално) при T-score  $\leq -2,5SD$  на лумбални прешлени, бедрена шийка или усредненото бедро (или 33% проксимален радиус при невъзможност за измерване на посочените централни места) (**IIa, A**).
7. Ниската костна плътност (остеопения) не е отделна болестна категория и следва да се има предвид само в епидемиологични проучвания и при индивидуалната оценка на фрактурния риск (**I, B**).

### Допълнителни изследвания след поставяне на диагнозата:

1. Необходимо е да се отхвърли вторична остеопороза (**IIa, B**). По преценка се назначават лабораторни изследвания

- (минимум: СУЕ, серумен креатинин, калций, фосфор, алкална фосфатаза) и допълнителни диагностични процедури.
2. Изходно може да се изследват маркерите на костния обмен – sCTX (костно разграждане) и sPINP (костно изграждане). Повишените нива могат да предскажат по-бърза костна загуба и по-висок фрактурен риск (**IIa, A**).
  3. Трябва да се направи оценка за налични вертебрални фрактури (I,A). По преценка се назначават латерални ретгенографи на торакален и лумбален гръбнак. Технологиата Vertebral Fracture Assessment (VFA) може да се приложи при тежка кифоза, намаление на ръста  $\geq 4$  см или лечение с глюкокортикостероиди (**IIb,B**).

### **Общи мерки за добро костно здраве:**

1. При всички пациенти с остеопороза или с повишен риск за недостиг на витамин D може да се изследва нивото на 25-хидроксивитамин D [25(OH)D] (**IIb, B**).
2. При пациентите с остеопороза нивото на 25(OH)D е препоръчително да се поддържа  $\geq 30$  ng/mL с предпочитан диапазон между 30 и 50 ng/mL (между 75 и 125 pmol/L) (**IIa, A**).
3. За поддържането на оптимално ниво на 25(OH)D обичайно е достатъчно да се приемат 800-1000 IU витамин D3 на ден (**IIb, C**). По-високи дози (2000-4000 IU) може да са необходими при наличие на затлъстяване, малабсорбция, след някои видове трансплантация, при някои етнически групи и при по-възрастни пациенти, както и при доказан тежък дефицит на витамин D – с цел оптимално заместване срокът е средно 3 месеца.
4. Пациентите над 50-годишна възраст трябва да приемат достатъчно калций от храната – 800-1200 mg на ден, като се предпочитат млечните продукти (**IIa, A**). При прием с храната на калций  $< 800$  mg/ден част от тази доза може да се приема под формата на хранителна добавка.
5. Пациентите не бива да консумират повече от 2-3 алкохолни единици на ден (**IIa, B**). Те трябва да бъдат съветвани да избягват или да спрат пушенето (**IIa, B**). Препоръчва се редовната физическа активност, включваща упражнения за поддържане на баланса, упражнения срещу тежестта на тялото и срещу съпротивление (**IIa, B**).
6. Най-възрастните пациенти трябва да бъдат обучени как



да намалят риска от падания (**IIa, B**).

7. Физиотерапията може да намали дискомфорта, да намали риска от падания и да подобри качеството на живот (**IIb, B**).

### **Показания за добро медикаментозно лечение:**

Решението за включване на лечение се основава на вероятността от бъдещ инцидент от голяма остеопорозна фрактура или бегрена фрактура получена от калкулатора FRAX. Полученият резултат се използва, както за решението да се направи измерване на костната плътност (BMD), така и да се оцени необходимостта от включване на лечение. С групи думи прагът за терапевтична намеса се определя от „риск за счупване“. Данните от измереното BMD взет самостоятелно не е способен да даде оптималната оценка за терапевтична намеса, тъй като роля играят и възрастта и наличието на рисков фактори за фрактури. С напредване на възрастта T-score  $-2,5SD$  става по-малко значим като самостоятелен фактор за вземане на решение за терапевтична интервенция, докато предшестващите фрактури стават все по-значим рисков фактор и важи за всички възрасти. Комплексната оценка на рисковите фактори за остеопорозни фрактури, която се прави с FRAX го прави по-подходящ за вземане на терапевтично решение. По принцип оценката по FRAX калкулатора е специфична за всяка популация. В нашата страна той не е адаптиран и ние ползваме индекса на Великобритания, за което Българска лига за профилактика на остеопорозата получи Грант от Международната остеопорозна фондация за въвеждането и използването му (Grant IOF 2010). Именно на тази база е направена оценка на фрактурния риск и на прага за терапевтична намеса в българска популация по време на Епидемиологичното проучване на остеопорозата през 2009 г. Според FRAX данните от няколко големи европейски страни, 10-годишният риск от големи остеопорозни фрактури за 40-60-годишните е 5-8%, за 60-70-годишните 10-18% и над 70-годишните е 20-30%. На базата на тези факти може да се обобщят три основни критерии за терапевтична намеса:

1. Лечение се препоръчва при всички пациенти с T-score  $\leq -2,5SD$  на лумбални прешлени, бегрена шийка или цяло бедро (**I, A**).
2. При пациенти на всякаква възраст след тежка остеопорозна фрактура (бегрена шийка, прешлени, дистален фемур, проксимален хумерус, таз, проксимална тибия) и остеопения (T-score  $\leq -1,0$ ) (**I, A**).

3. При фрактури на предмишница или други скелетни места, T-score между -1,0 и -2,5SD и FRAX над 20% за големи остеоопорозни фрактури и над 3% за бедрена фрактура.

### **Избор на антиостеопорозен медикамент:**

1. Одобрените лекарства, които намаляват фрактурите на бедрото, на гръбнака и невертебралните фрактури – алендронат, ризедронат, золегдронова киселина и деносумаб – са подходяща първа стъпка при повечето пациенти с висок фрактурен риск (**I, A**).
2. При жените с непоносимост или противопоказания за орални бифосфонати, или лош комплайънс са уместни венозните им форми (золегдронат, ибандронат) или деносумаб (**IIa, A**).
3. Терипаратид следва да се има предвид като първоначално средство на избор при пациенти с много висок риск от фрактури, главно вертебрални (**IIa, A**). Той понижава и невертебралния фрактурен риск.
4. Ралоксифен, базедоксифен и ибандронат може да са подходящо първо средство, когато се цели най-голям ефект върху гръбнака (**I, A**). Базедоксифен, терипаратид и ибандронат (в определени подгрупи) понижават и невертебралния фрактурен риск.

### **Проследяване на ефекта от лечението:**

1. Цялостна преоценка на лечението се осъществява след 3-5 години (изключение – терипаратид; до 24 месеца). Фрактурният риск се оценява в началото и в края на лечението, както и след всяка нова фрактура. Има се предвид опасността от нарастване на фрактурния риск след спиране на лечението (**IIa, A**).
2. След 1-2 години лечение се правят нови остеогензитометрии на гръбнак и на бедро и се сравняват с изходните. След постигане на ефект от лечението, остеогензитометрията може да се прави и на по-големи интервали от време (**IIa, B**).
3. В оптималния случай проследяването на пациентите трябва да става на един и същ остеомертър (**IIb, C**).
4. Маркерите на костния обмен могат да се използват за проверяване на съчастието на пациента и за проследяване на ефекта от антирезорбтивното лечение (**IIb, B**).

### **Показатели за успешно лечение на остеопорозата:**

1. Успешното лечение се дефинира като непроменяща се или

- повишена костна минерална плътност при липса на нови фрактури и при липса на влошаване на наличните такива (**I, A**).
2. За жените, приемащи антирезорбтивни медикаменти, целта на успешното лечение е нивото на маркерите на костния обмен да се понижат под средата на нормата за пременопаузални жени (**I, A**).
  3. Ако пациентите имат нови счупвания по време на лечението или костната им минерална плътност значително намалява, трябва да се обмисли дали не се касае за случай на вторична остеопороза (**I, A**). Единична фрактура по време на лечението не е задължително белег за неуспех на лечението, но е белег за висок фрактурен риск. При неуспех на лечението с един медикамент, трябва да се започне друг медикамент.

### **Продължителност на лечението:**

1. Лечението с терипаратид продължава  $\leq 2$  години (**I, A**).
2. Приемачите орални бифосфонати могат да прекратят приема им след 5-годишно лечение, ако рискът им от счупвания е нисък или умерен (**IIa, B**).
3. При висок риск от фрактури, приемащите орални бифосфонати могат да бъдат на постоянно лечение за 6-10 години (**IIa, A**).
4. Лекуваните със золедроновата киселина могат да прекратят лечението след три години при умерен фрактурен риск, или след 6 години – при висок фрактурен риск (**IIa, B**).
5. След спиране на бифосфоната при високорисковите пациенти може да се приложи деносумаб, терипаратид или ралоксифен (**IIb, C**).
6. Лечението с деносумаб може да продължи до 10 г (**IIa, A**).
7. Възобновяването на лечението трябва да се определи според фрактурния риск, промяната в костната минерална плътност или в маркерите на костния обмен (**IIb, C**).
8. Относно лечението над 10-годишен период липсват достатъчно данни и то трябва да продължи, колкото е клинично уместно на индивидуална оценка (**IIb, C**).

### **Последователност при избора на лекарства:**

1. Лечението с терипаратид винаги трябва да се последва от лечение с антирезорбтивен медикамент, за да се избегне понижаване на костната плътност и загуба на лечебния ефект (**I, A**).

2. Лечението с деносумаб е препоръчително да се последва от лечение с бифосфонати, за да се противодейства на повишаващия се риск от прешленни фрактури (**IIa, B**).

## 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 чупливост 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 счули 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). Прилага се определението на научната група на СЗО от 1993/94 г, 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)

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

Научната група на СЗО добавя и 4<sup>та</sup> категория – „тежка остеопороза“, в която включва пациенти с T-score ≤ -2,5SD 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) при постменопаузални жени и мъже на възраст над 50-годишна възраст.

## 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. 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. 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.

През 2010 г. около 22 милиона жени и 5,5 милиона мъже са били диагностицирани с остеопороза в Европейския съюз, а тези с реализирана вече фрактура на бедрото са били 3,3 милиона. През същата година броят нови фрактури е бил 3,5 милиона, включващи 610 000 бедрени фрактури, 520 000 вертебрални фрактури, 560 000 фрактури на предмишница и 1 800 000 други счупвания (на ребра, таз, хумерус и други). Две трети от всички нови фрактури са настъпили при жени. Очаква се увеличаване на честотата на остеопорозните фрактури в бъдеще (демографски промени) до 4,5 милиона годишно през 2025 г.

Основната смъртност след бедрена фрактура настъпва в първите 3-6 месеца след нея. През 2010 г. броят смъртни случаи, дължащи се на остеопорозни фрактури в ЕС е оценен на 43 000, като 50% от тези при жените са се дължали на бедрена фрактура.

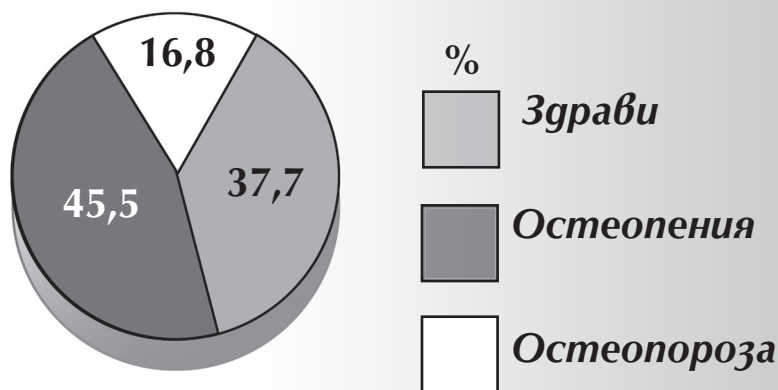
Цената на остеопорозата в ЕС през 2010 г. оценена чрез загубените години качествен живот (концепция QALY) е била 61,4 милиарда евро. Годишно се губят около 1 180 000 QALYs. Разходите за лечението на остеопорозата в ЕС през 2010 г. са оценени на 37 милиарда

евро – 2/3 са изразходвани за лечение на новонастъпили фрактури, 5% – за фармакологично лечение и 29% – за други дългосрочни грижи.

## 2.2. Разпространение на остеопорозата в България

През 2008-2009 г. в рамките на Националната програма за ограничаване на остеопорозата на Министерство на здравеопазването 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.

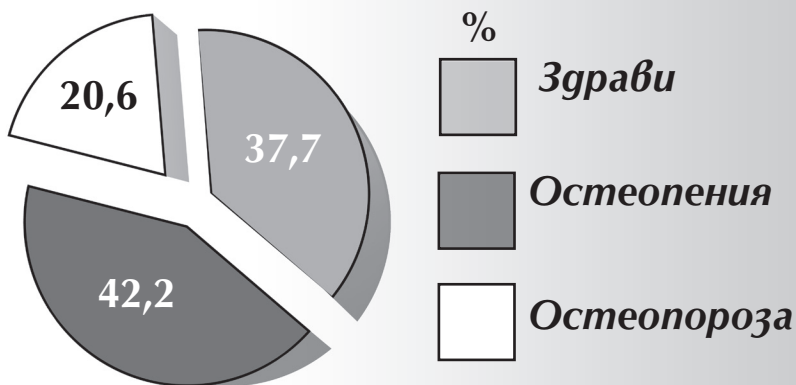
**Фигура 1.** Процентно разпределение на изследваните постменопаузални жени над 50 години според T-score на бедрената шийка.



Пренесени върху общия брой на жените между 50 и 89-годишна възраст по справка с 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 подпроучване върху 436 жени на възраст 50-59 г. се установи, че 20,6% имат остеопороза и само 37,2% са с нормална КМП на прешленните тела (*фигура 2*).

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



**Националното епидемиологично проучване на остеопорозата доведе до следните изводи:**

1. 426 000 жени на възраст над 50 години (26,6%) у нас са с остеопороза на гръбнак или бедрена шийка (данни 2008-2010);
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 по FRAX (UK) 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: предшестващи фрактури – 23,3% от жените, снижение на ръст (>3 см) - 33,1%, наследствеността за бедрени фрактури – 4,1%, и тютюнопушенето – 11%.
6. Честотата на остеопорозата и остеопорозните фрактури у нас е сходна с публикуваната за съседните страни (Румъния, Полша, Украйна и Грузи)



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

В доклад на IOF и ESCO с българско участие годишната цена на остеопорозните фрактури у нас през 2010 г. е оценена на 42 милиона евро, от които 71% са за лечение на новонастъпилите фрактури, 25% – за лечение на преходните от минали години фрактури и само 3% – за фармакологична профилактика. За 2010 г. се смята, че са настъпили 5900 бедрени, 6400 прешленни, 6500 фрактури на предмишница и 19 400 – гръбни фрактури. Общо загубените години качествен живот (QALY) са били 12 300. До 2025 година се очаква нарастване на цената на фрактурите с 5% и ще възлиза на около 45 милиона евро годишно.

Към 2019 г. в България броят на ДХА-апаратите е около 50, което е средно 7 броя на 1 милион население, докато в страни като Словакия, Гърция, Унгария този брой се колебае между 15 и 20 на милион население.

Оценява се, че 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, 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 яйчни ковата функция. Засягат се основно прешленните тела – трабекуларна кост.
- сенилна или тип 2 – при жени над 70-75 години. Препределя 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 компактна кост.

- идиопатична ювенилна с фрактури – при лица във фертилна възраст (под 20 години) – много 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 други.
- при прием на медикаменти, повлияващи костната маса – глюкокортикоиди, антиконвулсанти, антипсихотици, щитовидни хормони (в нефизиологични високи дози) и други.

## **4. ОТКРИВАНЕ НА ИНДИВИДИ С ПОВИШЕН РИСК ЗА ОСТЕОПОРОЗА И ФРАКТУРИ**

### **4.1. Подбор на рисков фактори за клиничната практика**

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

Основните рискови фактори за фрактура са 4:

- ниска стойност на КМГ
- предхождаща фрактура при минимална травма след 50-годишна възраст
- хронологична възраст и женски пол
- семейна анамнеза за остеопороза (счупвания на бедрена шийка при минимална травма у майки и бащи след 50-годишна възраст)

#### **4.1.1. Костна минерална плътност**

В много страни КМГ е основен фактор, определящ риск от фрактури и на тази база налагащ решение за включване на лечение. Предсказващата сила на КМГ за риск от фрактури е най-малка в ранната постменопауза, затова не се препоръчва масов скрининг за понижена КМГ преди 65-годишна възраст при жените. За всяко 1 стандартно отклонение в КМГ фрактурният риск средно се повишава 1,5

– 3,0 пъти (таблица 2). С най-добра предсказваща сила по отношение на бедрените и прешленни фрактури се оказва измерването на бедрената шийка (femoral neck).

**Таблица 2.** Повишение на фрактурния риск на различните предилекционни места в пъти при спад в КМП с 1 стандартно отклонение (средна стойност плюс доверителен интервал в скоби)

Място на измерване	Фрактури на предмишница	Бедрени фрактури	Прешленни фрактури	Общо фрактури
Дистален радиус	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (1,4-2,2)	1,7 (1,4-2,1)	1,4 (1,3-1,6)
Бедрена шийка	1,4 (1,4-1,6)	2,6 (2,0-3,5)	1,8 (1,1-2,7)	1,6 (1,4-1,8)
Лумбални прешлени	1,5 (1,3-1,8)	1,6 (1,2-2,2)	2,3 (1,9-2,8)	1,5 (1,4-1,7)

#### 4.1.2. Клинични рискови фактори

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 и толкова по-висока, колкото по-малко време е минало от предишната фрактура. Повишеният риск след една фрактура персистира до средно 5 години.

*Анамнестични данни за фрактура на бедрото при майката или бащата* повишават общия риск за остеопорозна фрактура двукратно, а тютюнопушенето – 1,25 пъти.

*Прием на алкохол:* 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.

*Нисък индекс на телесна маса:* ИТМ 20 kg/m<sup>2</sup> води до повишаване на риска от счупвания до 2 пъти, а ИТМ 16 kg/m<sup>2</sup> – 4 пъти.

*Падания:* Рискови фактори за често падане са намалена мускулна сила (невъзможност да се става от стол без помощ), нарушено

равновесие и ниска телесна маса. Намалената зрителна острота също увеличава риска. Засега приносът на паданията към фрактурния риск не може да бъде количествено измерен. Липсват убедителни данни за намаляване на фрактурната честота при намаляване на паданията.

*Лечение с глюкокортикоиди:* (виж раздел Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза)

*Заболявания,* които могат да причинят остеопороза (вторична остеопороза): анорексия, хронични чернодробни болести, целиакия, хиперпаратиреоидизъм, мъжки хипогонадизъм, бъбречна недостатъчност, ревматоиден артрит, дефицит на витамин D (остеомалация), ренална хиперкалциурия, таласемия, захарен диабет.

#### **4.1.3. Биохимични маркери за оценка на костна обмяна и фрактурен риск**

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 дезоксипиридинолин (DPD), както и колаген тип I кръстосано свързан N-телопептид (NTX) и колаген тип I кръстосано свързан C-телопептид (CTX, у нас – beta-Crosslaps). В България се изследват рутинно серумен остеокалцин и серумен beta-Crosslaps, но остеокалцинът се отличава с ниска чувствителност и поради това международните препоръки са в полза на s-PINP (Международна остеопорозна фондация, Международната федерация по клинична химия). Изследването следва да се извърши сутрин на гладно, без предишния ден да е имало ексцесивна физическа активност.

Повишените нива на маркерите имат значение за идентифицирани на постменопаузалните жени, които губят по-бързо костна маса. Повишените маркери на костно разграждане имат прогностична стойност за определяне на фрактурния риск сред популацията. При 1 стандартно отклонение повишение на s-PINP се смята, че с 1,23 пъти се повишава рискът от фрактури при мъже и жени, а сходно повишение на s-CTX – с повишен общ риск от фрактури 1,18 пъти и 1,23 пъти от бедрени фрактури. Прогностичната стойност на тези маркери при оценяване на отделните индивиди е по-слаба.

Биохимичните маркери на костен обмен нямат роля при поставянето на диагнозата „остеопороза“, но те са допълнителен фактор при вземане на решение за лечение. Повишението им над гор-

ната референтна граница за пременопаузални жени е аргумент в полза на фармакологично лечение, заедно с останалите данни (КМП, фрактурен риск).

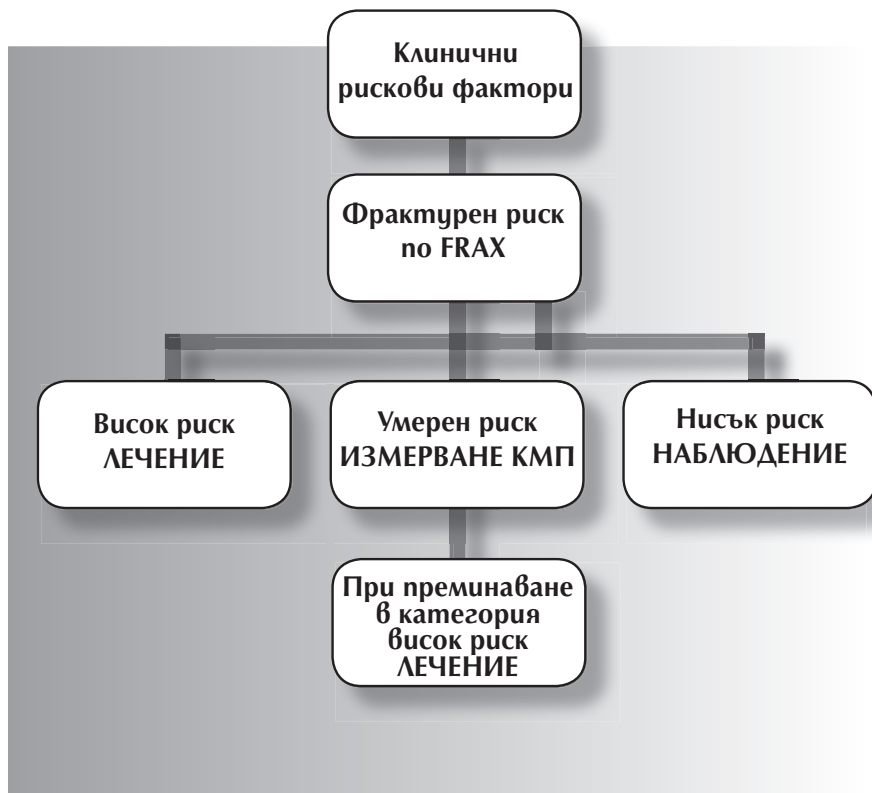
Важно приложение на маркерите на костния обмен е мониториране на антирезорбтивното лечение при постменопаузални жени. Нормализирането им след антирезорбтивно лечение показва наличието на фармакологично въздействие върху костните клетки, следователно потвърждава комплайънса на пациента и предполага успех на провежданото лечение.

## **4.2. Инструменти за оценка на фрактурния риск**

У нас е прилаган калкулаторът FRAX. За целта се ползва сайтът на Университета в Шефилд (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>). Калкулаторът отчита възрастта, пола, телесното тегло и ръст, наличието на предшестваща фрактура, наследствеността за бедрени фрактури, тютюнопушенето, приема на алкохол и глюкокортикоиди, наличието на ревматоиден артрит или вторична остеопороза, както и КМП на бедрена шийка (въведена като абсолютна стойност на КМП с модела остеогензитометър, или като T-score без посочване на конкретен модел). Оценката по FRAX може да се прилага със и без данни за КМП (тоест само с отчитане на загадени клинични рискови фактори). Краен продукт от изчисленията са 2 показателя: 10-годишен риск за големи остеопорозни фрактури и за бедрени фрактури в частност. Съществуват указания за допълнителна корекция в зависимост от дозата на евентуално приемания глюкокортикоид, както и от броя фрактури или T-score на прешленни тела (ако липсва КМП на бедрена шийка). Възможно е в изчисленията да се включат и данни от изследване на Trabecular bone score – TBS (виж раздел костна денситометрия). Основните недостатъци на FRAX се свързват с липсата на количествено остойносттаване на някои фактори, невземането предвид на костните маркери, паданията и други. Смята се, че FRAX надценява фрактурния риск при най-възрастните пациенти, защото хронологичната възраст е един от факторите с най-голяма тежест в изчисленията.

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. В националното представително проучване бе ползвана базата данни за Великобритания. Изчисленията по FRAX могат да се ползват при вземане на решение за провеждане на остеогензитометрия – *фигура 3*.

**Фигура 3.** Приложение на FRAX за първоначална оценка на фрактурния риск и нуждата от остеодензитометрия, както и необходимостта от терапевтична намеса



Високият риск по FRAX се приема в редица страни като медицинско показание за започване на фармакологично лечение. В Русия, Полша, Румъния и други страни са приети различни прагове за намеса в зависимост от възрастта.

Препоръчва се цялостна оценка на фрактурния риск в началото и края на провежданото фармакологично лечение.

За клиничната практика: Предвид липсата на български уравнения за FRAX, изчисляването на фрактурния риск може да бъде помагало в цялостната клинична оценка на пациента, но не може да бъде самостоятелен показател за започване или реимбурсиране на лечение.

## 5. ДИАГНОСТИКА НА ОСТЕОПОРОЗАТА И ПОНИЖЕНАТА КОСТНА МАСА

### 5.1 Измерване на костната плътност и дензитометрично поставяне на диагноза „остеопороза“.

Според научната група на СЗО (1994 г) диагностицирането на остеопорозата се основава на измерването на КМП (виж раздел „определение на остеопорозата“). 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. Достъпните у нас технологии за измерване са изложени в *таблица 3*.

**Таблица 3.** 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 (резервно средство) Прогноза на фрактурен риск. Проследяване на възрастови промени в КМП
Количествена компютърна томография (QCT)	Прешленни тела	Прогноза на фрактурен риск. Проследяване на възрастови промени в КМП и лечение
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. Като резервна методика се ползва DXA на предмишница (pDXA). Количественият ултразвук (QUS) на петна кост се ползва само като скринингово изследване – за стратифициране на риска от остеопороза и фрактури.**

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

1. Всички жени  $\geq 65$  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. Жени в перименопауза със значими рискови фактори за фрактури като ниско телесно тегло, предшестващи фрактури или прием на увреждащи костта медикаменти.
4. Мъже  $\geq 70$  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  $\geq 7,5$  mg дневно преднизон за период над 3 месеца, супресионни дози щитовидни хормони, антиконвулсанти, хипнотици.
9. Всички жени, които смятат да провеждат фармакологично лечение с цел документирание 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.



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

Препоръчва се измерване на двете основни места – прешленни тела в предно-задна проекция и проксимален фемур [общо бедро (total hip) и бедрена шийка (femoral neck)] при всички пациенти. В случай на невъзможност за съчетано изследване се предпочита измерване на бедрената шийка. Като референтни да се ползват само бази данни за бялата раса (кавказка). За оценка на бедрото да се ползва базата данни NHANES III. Измерване на предмишницата ( $1/3$  проксимален раиус) се препоръчва в следните ситуации:

- прешленни тела в предно-задна проекция и проксимален фемур не могат да бъдат измерени или правилно интерпретирани
- първичен хиперпаратиреоидизъм
- 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 като резултатът се основава на поне два здрави прешлена. При измерване на проксимален фемур за диагноза да се ползва най-ниската измерена стойност на T-score за общото бедро (total hip) или бедрената шийка (femoral neck) на недоминантния крак. За мониториране ефекта от лечението може да се ползват и двете основни места (лумбален гръбнак или проксимален фемур).

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

Допуска се използването на периферни техники за идентифициране на лица с ниска вероятност за остеопороза, и по изключение на лица, нуждаещи се от лечение.

### **5.1.3. Количествена компютърна томография (QCT)**

Измерената с QCT трабекуларна КМП на прешленни тела (L1-L3) може да се прилага за оценка на вертебралния фрактурен риск при жени наравно с DXA на прешленни тела, както и за проследяване на възрастовите изменения в КМП, или на ефекта от фармакологично

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

#### **5.1.4. Trabecular Bone score (TBS)**

TBS е софтуерно приложение, базирано на DXA образа в сивата гама, което може да диференцира различни трабекуларни характеристики. TBS се изчислява директно от DXA изследването (основно на прешлени) и се ползва съвместно със стойностите на КМП. Нисък TBS означава повишено разстояние между трабекулите, понижен брой трабекули и влошена взаимна свързаност на трабекулите. Накратко, при едни и същи нива на КМП, ниските стойности на TBS показват влошена микроархитектоника и повишен фрактурен риск, независимо от КМП. TBS е валидиран в различни клинични ситуации на дисонанс между промените в костната маса и качеството на костта като ГК-индуцирана остеопороза, захарен диабет и други. Налице е възможност за инкорпориране на стойностите от TBS в изчисляването на фрактурния риск по FRAX с цел по-добротому прецизиране.

#### **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 (само в по-новите модели остеодензитометри). VFA има смисъл да се прилага, само ако резултатите биха повлияли клиничното поведение.

Показани за VFA според Международното дружество по клинична дензитометрия (ISCD) са постменопаузалните жени с остеопения и едно от следните условия: възраст  $\geq 70$  години, анамнеза за намаляване на ръст  $\geq 4$  cm спрямо млада възраст на лицето, наблюдавано скорошно смаляване на ръста с  $\geq 2$  cm, съмнение за предшествващи недокументирани прешленни фрактури; или две или повече от следните условия: възраст 60-69 години, предшествваща невертебрална фрактура, намаляване на ръста 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 едно от следните условия: възраст  $\geq 80$  години, анамнеза за намаляване на ръста  $\geq 6$  cm спрямо млада възраст на лицето, наблюдавано скорошно намаляване на ръста  $\geq 4$  cm, съмнение за предшествващи недокумен-

тирани прешленни фрактури; или две или повече от следните условия: възраст 70-79 години, предшестваща невертебрална фрактура, намаляване на ръста с 3 до 6 cm, хронични заболявания, повишаващи риска от прешленни фрактури (тежка ХОББ, ревматоиден артрит и други), лечение с антиандрогени или след орхиектомия. Показани са и лица от двата пола под лечение с глюкокортикоиди ( $\geq 5$  mg prednisone дневно за  $\geq 3$  месеца).

Полуколичественият метод на Harry Genant е златен стандарт за оценка на прешленните фрактури с VFA. Количествените морфометрични методиките 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.

За момента у нас DXA-базираната методика VFA не е универсално приложима. Вместо нея в случаи на обосновано клинично съмнение за прешленни фрактури се ползват профилни рентгенограми на торакален и лумбален гръбнак.

### **5.1.6. Противопоказания за извършване на рентгенова остеогензитометрия**

Медицински противопоказания за остеогензитометрия 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, 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 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 бегрена шийка (femoral neck). T-score на проксимален радиус ( $1/3$  proximal radius) се ползва като резервен само при невъзможност за измерване на прешлени или фемури.

• **Диагноза при мъже**

Класификацията според T-score се прилага при мъже на възраст  $\geq 50$  г. И се изчислява спрямо женска референтна база данни. При мъже под 50-годишна възраст не се ползва T-score, а Z-score и то в съчетание с наличието на фрактури или на база на оцененния фрактурния риск.

• **Диагноза при пременопаузални жени**

Дензитометричните критерии на СЗО не могат да се прилагат автоматично. Предпочита се Z-score. Остеопороза може да се приеме, ако са налице причини за вторична остеопороза – заболявания или прием на медикаменти.

• **Диагноза при деца и пограстващи 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. При наличие на Z-score  $\leq -2,0$  SD се ползва понятието «ниска за възрастта КМП». 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 пограстващи 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.

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.

### 5.1.8. Повторни измервания на КМП (само за DXA)

Повторни измервания на КМП е препоръчително да се извършват на същия апарат, на който са извършени изходните.

Сравнение на стойности на КМП, измерени с различни апарати, не се препоръчва.

Периферните техники не се използват за мониториране ефекта от лечението.

#### **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 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 и/или 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 дадения апарат.

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, хиперпаратиреозидизъм и други) се позволява и по-често мониториране.

### 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 – 6-кратно. След това се изчислява най-малка значима промяна (LSC). При-

лагат се изискванията на Международното гружество по клинична дензитометрия (ISCD) за максимално допустима грешка:

- Lumbar Spine: CV 1,9% (LSC=5,3%)
- Total Hip: CV 1,8% (LSC=5,0%)
- Femoral Neck: CV 2,5% (LSC=6,9%)

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

## 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). В някои апарати софтуерът комбинира двете величини в една единствена, наречана Stiffness index или QUI, която 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. 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 невертебрални 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).

2. Важна е правилната работа с QUS (обучение на технолозите).

3. Не може да се прави сравнение между КМП и параметрите на количествения ултразвук, нито пък между различните апарати за количествен ултразвук.

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

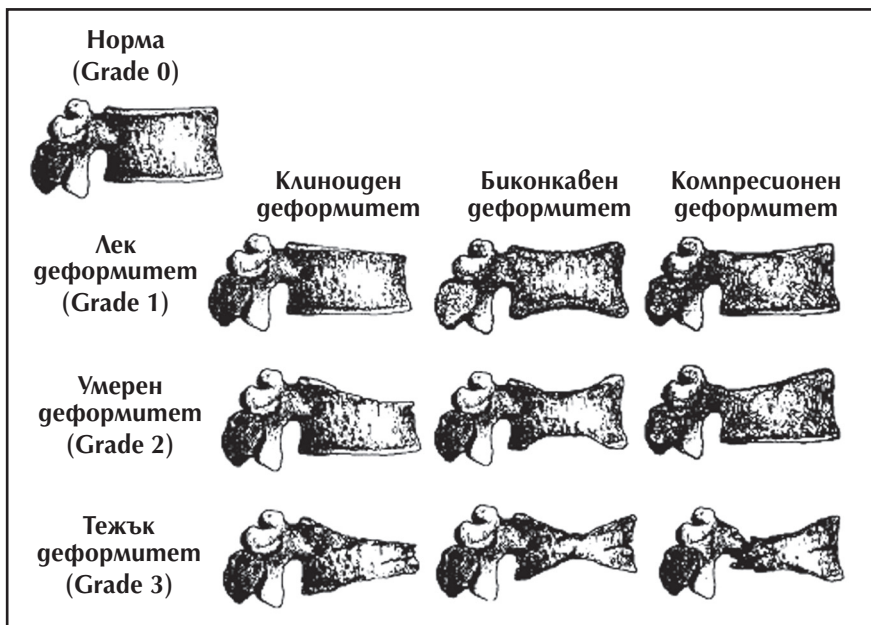
5. Не се разрешава приложение на QUS за контрол на фармакологично лечение, нито като основание за реимбурсирането му.

### 5.3. Конвенционални рентгенови изследвания

Те са показани за откриване на фрактури. При оценка на профилните рентгенограми на гръдни и поясни прешлени се препоръчва полуколичественото визуално степенуване на вертебралните фрактури по Н.К. Genant (фигура 4). Те 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 4.** Полуколичествена вертебрална морфометрия по „Harry Genant – златен стандарт“ за оценка на вертебралните фрактурни деформации





Оценка на КМП от обикновени рентгенови снимки не е възможна.  
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 по-нататъшно диагностично поведение.

#### 5.4. Биохимични изследвания и маркери на костен обмен

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 оптимум за изключване на някои чести причини е представен в *таблица 4*.

**Таблица 4.** 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) серумен креатинин и определяне изчислена гломерулна филтрация	изключване на миелом и ревмато логично заболяване изключване на Хронично бъбречно на заболяване (ХБЗ)
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 заболявания

**Лабораторният минимум включва:** СУЕ, серумни креатинин, калций, фосфати и алкална фосфатаза.



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. Проследяване на серумния калций и фосфати се препоръчва при заместване с високи дози калций и витамин D, при лечение с Деносумаб (при налична възможност – преди всяка следваща апликация). Проследяването на серумния креатинин и гломерулна филтрация 1 път годишно е желателно при провеждано лечение с бифосфонати.

## 5.5. Поставяне на диагноза и диференциална диагноза на остеопорозата

### 5.5.1. Поставяне на диагноза „остеопороза“

Диагнозата остеопороза е диагноза на изключване, тоест тя може да се постави, след като са изключени други причини за ниска костна плътност (например остеомаляция или ХБЗ) и патологични фрактури (например неоплазми). Диагнозата остеопороза може да се постави при постменопаузални жени и мъже след 50-годишна възраст при 2 клинични сценария:

1. Измерен с DXA T-score на лумбални прешлени, общо бедро или бедрена шийка  $\leq -2,5SD$  (дензитометрична или инструментална диагноза). Дензитометричната диагноза е приета като оперативна и е основание за фармакологично лечение и в момента се ползва и при реимбурсирането му.

2. Наличие на бедрени фрактури (независимо от КМП) или на прешленни фрактури, такива на проксимален хумерус, таз или ребра (дори и само при понижена КМП) – клинична диагноза. Клиничната диагноза може да бъде основание за фармакологично лечение, но не е представена за реимбурсирането му (към юли 2019).

Диагнозата на идиопатичната ювенилна остеопороза при лица под 18-годишна възраст не е обект на това ръководство.

**Категорията „понижена КМП“ („остеопения“)** не е отделна диагноза или нозологична единица и се ползва само като индикатор за повишен фрактурен риск.

### 5.5.2. Диференциална диагноза на остеопорозата

Костна загуба и фрактури са честа изява на остеомаляцията (тежкия дефицит на витамин D) и някои неопластични заболявания. Може да се дължи и на бъбречна фосфатна загуба, прием на антиконвулсанти. Характеризира се с голно-гранични или понижени серумни калций и фосфати, ниско ниво на 25(OH)D и повишени алкал-

на фосфатаза и умерено повишен РТН. Дифузна остеопороза може да се наблюдава и при миелом – препоръчват се изследване на СУЕ, протеинограма с М-градиент на урина за патологичен белтък и други. Патологичните фрактури при карциномни метастази обикновено са нетравматични и налагат рентгенография, евентуално МРТ или радиоизотопни изследвания. Прешленните фрактури следва да се диференцират от прешленни деформитети вследствие тежка сколиоза, спондилолистеза, спондилоартроза и други. Дифузните болки по костите налагат изследвания в посока на витамин D дефицит, фибромиялгия, остеоартроза и много други. Гръбната болка налага изключване на дискова дегенеративна болест (рентгенография, МРТ).

## **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. Предпочитаният източник за набавяне на калций е храната. Калциеви препарати се прилагат само при онези лица с недостатъчен хранителен прием, които имат висок риск за остеопороза.
3. За общото население след 50-годишна възраст препоръчваният дневен прием е 800-1200 mg калций и 800-1000 IU витамин D.
4. Съчетаното набавяне на достатъчно калций и витамин D води до слабо намаляване на фрактурния риск, главно на бедрото и повече при обездвижени възрастни хора.
5. Самостоятелното приложение на калциеви добавки без допълване с витамин D НЕ води до намаляване на фрактурния риск.

6. Самостоятелното приложение на добавки, съдържащи витамин D, но без калций, вероятно намаляват риска от падания и фрактури, но само в дози над 700 IU дневно.

7. 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.

б) млечните храни са предпочитан източник на калций, тъй като набавят едновременно фосфати и белтъци (средно 30 g на 1 литър прясно мляко). При възрастни лица в САЩ повишената консумация на млечни продукти е била свързана с намаление на риска за бедрени фрактури. Консумацията на сирене е била свързана с по-ниска смъртност.

в) при прием на калциевы 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).

г) Основните странични действия на калциевите добавки са стомашно-чревните симптоми (тежест в корема, запек) и нефролитазата. Повишеният прием на калций (>1500 mg дневно) е бил свързан в някои метаанализи с повишен до 30% риск за инфаркт на миокарда. Данните за по-висок сърдечно-съдов риск, обаче, не се подкрепят убедително от цялостния обем налични данни.

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

9. 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 (храна, добавки и инсолацията) според IOF и ESCEO от 2018 г. е 800 IU (20 µg) дневно. При мъже и жени с доказан дефицит на витамин D се препоръчват 2000-4000 IU (50-100 µg) дневно за 6-8 седмици и след това 1000-2000IU (25-50µg) дневно. Тъй като обичайното хранене у нас осигурява средно до около 100 IU (2,5 µg) дневно, то би следвало практически цялото количество да се осигурява от добав-

ка през устата, прилагана дневно, седмично или при невъзможност – месечно.

10. 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 подкисляването на урината и свързаната с това повишена загуба на калций с урината. Препоръчваният дневен белтъчен прием за добро костно здраве е 1 g/kg телесно тегло протеини дневно, а при по-възрастните – 0,8 g/kg тегло дневно. Ефектът им е особено изразен при възрастни хора и след фрактура на бедрото.

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

**ОБООБЩЕНИЕ:** За добро костно здраве се прилага правилото на трите хиляди – ежедневна консумация на средно 1000 mg елементарен калций, 1000 IU витамин D3 и 1000 mg/kg тегло белтък.

## Други хранителни навици

Кофеин: приемът на кофеин-съдържащи напитки следва да се ограничи до 1-2 дози дневно. Кофеинът слабо намалява калциевата абсорбция в червата и увеличава калциевата екскреция в урината.

Алкохол: не се препоръчват повече от 3 пътиета дневно (1 път = 120 ml вино; или 30 ml твърд алкохол; или 260 ml бира).

Тютюнопушене: следва да се избягва или прекрати. То увеличава фрактурния риск – особено за бедрото.

## 6.2. Физическа активност и предотвратяване на паданията

За 1 седмица пълна имобилизация може да се изгуби толкова костна маса, колкото при нормална физическа активност за цяла година. 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 пригодени програми за физическа активност са ключов елемент при възрастните хора, особено живеещите в домове за стари хора.

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

Програмите за физическо натоварване, съставени индивидуал-

но, и включващи упражнения за сила на мускулатурата, тренировка за свигателна устойчивост, координация и ходене, които са с продължителност над 1 година, са ефикасни по отношение намаляване на паданията и травмите. Количеството упражнения с тежести, които подобряват костното здраве, засега не е ясно. Физиотерапията и навременното раздвижване са ключов фактори в рехабилитацията след счупвания.

Коригирането на зрителните дефицити, внимателно обмислено приложение на лекарства, повишаващи риска от падания (антихипертензива, седатива и други), както и преглед на домашната среда за препятствия при ходенето (плъзгави повърхности, жици и други), са важен елемент за намаляване на риска от падания. Приложението на протектори на бедрото може да намали риска от бедрени фрактури, особено при живеещите в домовете за стари хора.

## 7. ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЕОПОРОЗАТА

### Цели на лечението:

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

Групи медикаменти, използвани най-често в Европа: бифосфонати (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат), инхибитор на RANKL (деносумаб), производни на паращитовидния хормон (терипаратид) и селективни модулатори на естрогеновия рецептор (ралоксифен и базедоксифен). Всички те понижават вертебралния фрактурен риск. Някои от тях понижават и риска за невертебрални фрактури, а отделни представители – и риска за бедрени фрактури (таблица 5).

### 7.1. 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 потискат костната резорбция чрез влиянието си върху остео-класстите. Пероралната им бионаличност е ниска – около 1%. Тя се понижава при едновременен прием на храна, кафе, калций, желязо, чай

**Таблица 5.** Антифрактурна ефективност на медикаментите за лечение на остеопороза (според Европейското ръководство за диагностика и лечение на остеопорозата, 2018)

	Върху вертебрални фрактури		Върху невертебрални фрактури	
	Остеопороза	Остеопороза + налични прешленни фрактури	Остеопороза	Остеопороза + налични прешленни фрактури
<b>Alendronate</b>	+	+	Няма данни	+ (и бедро)
<b>Risedronate</b>	+	+	Няма данни	+ (и бедро)
<b>Ibandronate</b>	Няма данни	+	Няма данни	+
<b>Zoledronate</b>	+	+	Няма данни	+ (и бедро)**
<b>ХЗА</b>	+	+	+	+ (и бедро)
<b>Raloxifene</b>	+	+	Няма данни	Няма данни
<b>Teriparatide</b>	Няма данни	+	Няма данни	+
<b>Denosumab</b>	+	+	+ (и бедро)	+

\* само в post hoc анализ

\*\* пациенти със и без прешленни фрактури

и портокалов сок. Около 50% от абсорбираната доза се отлага в костите, останалото се отделя с урината. Полуживотът на бифосфонатите в костите е много дълъг (години).

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, а на калциеви препарати при преценка.

Основните противопоказания за приложение на бифосфонати 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).

## **Алендронат**

Алендронат е показан за лечение на остеопороза при жени и мъже и се прилага в еднократна седмична доза от 70 mg. В момента се ползва и комбинирана седмична форма с добавен витамин D – 2800 или 5600 IU.

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 Алендронат 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 Алендронат е проучена и при постменопаузални жени без предхождащи вертебрални фрактури – значимо намалява (36%) честотата на клиничните вертебрални фрактури при жени с остеопороза на бедрото. При мъже и жени след 80-годишна възраст с предшестваща фрактура Алендронат е понижил с 34% риска от фрактури на бедрото и с 12% – смъртността, но е довел до увеличаване с 58% на леките стомашно-чревни оплаквания. Десетгодишното проследяване на жени с остеопороза, лекувани с Алендронат (проучването FLEX) показва продължаващо повишаване на КМГ (с общо 13,7% на прешленни тела и с 10,3% на трохантера), както и трайна антифрактурна ефикасност, която не намалява с времето. Проследяването на остатъчния ефект след спиране на лечението с Alendronate показва известно задържане на спада в КМГ и повишаването на маркерите на костно ремоделиране за период до 5 години.

Алендронат е бил проучван при лечение на остеопороза при мъже и е установено, че значително повишава КМГ като намалява вертебралните фрактури.

Алендронат е проучван и одобрен за приложение при индуцирана от глюкокортикоиди остеопороза. Алендронат е проучван и при пациенти със синдрома на Cushing. Алендронат е ефикасен при мъже, пременопаузални и постменопаузални жени; едновременно при профилактика и при лечение на индуцирана от глюкокортикоиди остеопороза, като намалява риска от вертебрална фрактура.

## **Ризедронат**

Ризедронат е показан за лечение на остеопороза при жени и мъже и се прилага в еднократна седмична доза от 35 mg. Проучванията



VERT-1, VERT-2 показват неговата ефективност върху гръбначните фрактури, а проучването HIP (Hip Intervention Program) – и върху не-гръбначните фрактури. Намалението на вертебралните фрактури е било с 40-50%, а на невертебралните – с 30-36%. В проучването HIP при жени с доказана остеопороза и на възраст 70-79 години Ризедронат 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 Ризедронат 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 г). Ефективността и поносимостта на Ризедронат са изпитвани в проучвания с продължителност до 7 години.

### **Ибандронат**

Ибандронат се предлага в 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 Ибандронат 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 подобрени подгрупи (такива с предшествващи фрактури на прешлените или T-score < -3,0SD на цялото бедро). Допълнителни проучвания (MOBILE) подкрепят хипотезата за биоеквивалентност при еднократен месечен прием на 150 mg ибандронат. Намалената честота на приема редуцира и свързаните с бифосфонатите гастроинтестинални странични действия. Постмаркетингови наблюдателни проучвания регистрират ефективност и по отношение на бедрени фрактури.

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

Ефикасността и безопасността на месечния перорален ибандронат е потвърдена в рамките на 5-годишно лечение при постменопаузални жени с остеопороза. Post hoc анализ на дългосрочната ефективност на ибандронат, прилаган перорално или венозно, в сравнение с плацебо, е показал удължаване на периода от време до настъпване на клинични, невертебрални или клинични вертебрални фрактури, като за всички типове фрактури честотата им е била стабилна през целия период. Ибандронат 150 mg месечно е показан



основно за превенция на прешленни фрактури при постменопаузални жени с остеопороза.

## **Золегронат**

Золегронат 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. Той понижава честотата на вертебралните, невертебралните и бедрените фрактури. Резултатите от 3-годишното проучване HORIZON показват понижаване в броя на морфометричните гръбначни фрактури със 70% и на риска от фрактури на бедрената кост (свързани със значителна смъртност сред по-възрастните хора), който е редуциран с 41%. спрямо плацебо Невертебралните и клиничните вертебрални фрактури са били намалени съответно с 25% и 77%. Золегронат е единственият бифосфонат, прилаган в клинично изпитване след скорошна бедрена фрактура (до 45<sup>a</sup> ден) – доказано е понижаване на честотата на последващите фрактури (HORIZON recurrent fracture trial), както и на смъртността. Налице са и данни за 6 г. и 9-годишно приложение на золегронат.

## **Интравенозни форми на бифосфонатите**

Ибандронат (3 mg на 3 месеца) и золегронат (5 mg годишно) са показани при пациенти, при които:

- има противопоказания за приложение на перорални бифосфонати (тежко болни в легнало положение, лица с проблеми от гастро-интестиналния тракт и гружи), 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 непотискане на костните маркери).

## **Основни странични действия на бифосфонатите**

**Общият профил на безопасност на бифосфонатите е положителен.**

*Стомашно-чревни странични действия:* Пероралните бифосфонати могат да причинят леки стомашно-чревни оплаквания. Някои

амино-бифосфонати (алендронат) могат да причинят езофагит. Метаанализ сравнява стомашно-чревната безопасност на пероралните и венозни бифосфонати и установява най-висока вероятност за такива при золедронат (гадене). Поставян е и въпросът за риск от рак на хранопровода. Два големи анализа от Великобритания дават разнопосочни данни – единият отхвърля тази възможност, а другият я потвърждава само при дългогодишно приложение (>5 г.) на перорален бифосфонат. Налице са данни, че някои генерични представители на алендронат се понасят по-лошо от пациентите, което намалява придържането към лечението.

**Остеонекроза на челюстта:** наблюдавана е основно при раково болни на високи дози венозен памидронат и золедронат. При остеопорозно болни е изключително рядка и малко по-честа, отколкото в общото население. Значение има видът бифосфонат, продължителността и пътят на приложение

The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2019 г. оценява инцидентите от остеонекроза на челюстта при ВР на 1/10 000-100 000 пациенто-години и в повечето случаи е след венозно приложение на золедронат/памидронат при костни метастази. Смята се, че оралните ВР не повишават риска от остеонекроза на челюстта. Предшестващи заболявания на зъбите или екстракция на зъб са най-силните рискови фактори.

Датският здравен регистър е регистрирал 2,5 на 10 000 пациенто-години остеонекроза на челюстта само при болни с диабет или ревматични заболявания, приемащи орално бифосфонати над 5 г. Лечението с деносумаб също е свързано с остеонекроза на челюстта, като за 10 години са доказани:

- 7 случая на остеонекроза в групата изцяло 10 г. на деносумаб
- 6 случая в групата плацебо-Denosumab.

Профилактиката изисква спазването на добра устна хигиена, скрининг за сериозни зъбни проблеми и повишено внимание особено на фона на имunosупресия или малигнено заболяване. Препоръчва се спиране на пероралния бифосфонат за поне 45 дни преди и след планови хирургични процедури по зъбите и челюстта. Може да се добави и краткосрочна антибиотична профилактика – за 24 часа преди и 72 часа след процедурата.

**Атипични бедрени фрактури:** Тяхната честота е много ниска. Съотношението атипични / остеопорозни фрактури е 6 /100 и то е определено в полза на приложението на бифосфонатите (6 атипични фрактури се случват за сметка на избягнати 100 остеопорозни

бедрени фрактури). Значение има продължителността на лечението и дозата на бифосфоната. Понякога се предшества от няколкоседмична болка по хода на засегнатото бедро. Ако се направи рентгенова снимка, може да се види увебеляване на кортикалиса в зоната на евентуалната бъдеща фрактура. Особеност на тези фрактури е почти правата линия на счупването (фрактурния ръб е като отсечен). Лечението им включва спиране на бифосфоната и евентуално замяна с препарат с остеонаболно действие (производни на парацитовиден хормон).

*Предсърдно мъждене:* Описвано е основно при приложение на золедронат. Рискови фактори за поява са прекалено бързата инфузия (<15 минути), както и приложение за много дълъг срок от време (>6 до 9 г).

*Нежелани странични действия на венозните бифосфонати:* *Острофазова реакция* се наблюдава основно при първата им апликация. Касае се за грипозни симптоми, преминаващи в рамките на няколко дни. Възможно е заглъбочаване на предшестваща хипокалциемия, особено на фона на ХБЗ. Наблюдавани са преходни повишения на серумния креатинин, особено на фона на недостатъчна хидратация или прекалено бърза инфузия (основно золедронат). Препрълчително условие за приложението на интравенозни бифосфонати е поне 2-седмична подготовка с добавяне на калций и витамин D, с цел нормализиране на нива и избягване на възможна остеомаляция. Приложението на интравенозен бифосфонат изисква задължително първоначално определяне и проследяване на гломерулната филтрация (с директно измерване или изчисление по формула), както и на серумния калций.

**Препоръчително изискване е приложението на золедронат да става в здравно заведение.**

### **Продължителност на приложение**

Уместно е пациентите, получаващи бифосфонати, да бъдат преоценени след определен период от време – например 3 години при венозните и 5 години при пероралните бифосфонати. Прави се преценка на фрактурния риск, по възможност и с измерване на КМП (за предпочитане на бедрена шийка, ако се ползва FRAX). Фрактурният риск следва да се преоцени и след всяка нова фрактура на фона на лечението.

*Терапевтична пауза:* Въпросът за поведението след постигане на целта на лечението (например T-score на бедрена шийка над -2,0SD

или над  $-1,5SD$  при отсъствие на нови фрактури) или приключване на предварително определения период на лечение с бифосфонатите остава нерешен. Налице са становища в полза и срещу терапевтичната пауза. Някои анализи докладват повишаване на риска за нови клинични фрактури с 20-40% и удвояване на прешленните фрактури след спиране на лечението.

### **7.1.2. Инхибитори на RANK-ligand (геносумаб)**

Деносумаб представлява изцяло човешко антитяло, което играе ролята на рецептор-примамка за RANK-ligand. Така се потиска предаването на сигнал от остеобластите (ОБ) към остеокластите (ОС) и съответно – набирането, зреенето, функцията и преживяването им. Прилага се подкожно в доза 60 mg 1 път на 6 месеца.

Ефективността на деносумаб 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%. 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 г.), но и на предмишницата, което показва значим ефект и върху кортикалната кост. Налице са вече данни от 7-годишно продължение на проучването FREEDOM (общо 10 години), както и от допълнителни проучвания, които потвърждават продължаващата във времето ефективност на това лечение – задържане на ниската честота на всички видове фрактури и повишаване на КМП (прешлени – 21,7%, общо бедро – 9,2%, Продължаващото увеличение на КМП е основната разлика с бифосфонатите, при които от даден момент нататък се наблюдава плато или дори лек спад на КМП (обичайно след 5-годишно приложение на перорален и 3-годишно на венозен бифосфонат).

След спиране на лечението ефектът върху КМП се изчерпва в рамките на 1-2 години, с частична антифрактурна ефективност. След рестартиране на лечението пълният му ефект се възстановява в рамките на 1 година. Спирането на лечението води до нарастване на фрактурната честота до нивата на плацебо групата. В подгрупа от пациенти е възможно да се наблюдава повишена честота на множествени прешленни фрактури. Това са главно пациенти с предшествали или настъпили по време на лечението вертебрални фрактури, както и лекуваните за много продължителен период от време. Няма данни за повишаване на невертебралните фрактури

след спиране на лечението. Препоръчва се курс с бифосфонати (на пример с продължителност 1-2 год.) при пациентите, приключващи лечението с деносумаб с цел избягване на този „rebound“ ефект.

Лечението с деносумаб показва добра поносимост и безопасност, сходни с плацебо. С продължителността на лечение честотата на нежеланите странични действия е намалявала, а тази на сериозните странични действия е останала непроменена. Основни нежелани странични реакции са флатуленция и кожно засягане по типа на целулит или екзема. В 10-годишното проучване са описани 1 случай на атипична субтрохантерна фрактура и 7 случая на остеонекроза на челюстта. В метаанализ се докладва несигнификантно повишаване на риска от инфекции (2,1 пъти) и неоплазми (1,11 пъти) и намаляване на смъртността (0,78 пъти).

Деносумаб е регистриран като препарат за лечение на постменопаузална остеопороза при жени с увеличен риск от фрактури. При тези жени деносумаб статистически значимо намалява относителния риск от вертебрални, невертебрални и бегрени фрактури.

Деносумаб е регистриран и за лечение на загубата на костна маса при хормоно-аблативна 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.

Деносумаб е регистриран за лечение на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза.

Не се налага промяна на дозата при пациенти с ХБН и в напреднала възраст. При чернодробна недостатъчност няма проучвания за безопасност. Деносумаб не е показан при пациенти под 18 години.

### **7.1.3. Производни на човешкия рекомбинантен парати-реоиден хормон**

Синтетичният N-терминален фрагмент, hPTH(1-34), се прилага като Teriparatide в доза 20 µg дневно, а другият PTH-препарат, съгържащ цялостната аминокиселинна последователност – rhPTH (1-84) е изтеглен от употреба по желание на производителя. Третият и най-нов представител на класа е Abaloparatide. Засега той не е регистриран от ЕМА.

Терипаратид 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%. Поради силния стимулиращ ефект върху остеобластите терипаратид е регистриран за употреба с продължителност до 18-24 месеца. Антифрактурната му ефективност се запазва до 30 месеца след спиране на лечението. След приключване на лечението с терипаратид е уместен курс с антирезорбтивно средство (бифосфонати или деносумаб) с цел запазване на постигнатия по отношение на КМП ефект. Най-голяма ефикасност е постигната при T-score на прешленни тела  $\leq -3,5SD$  и/или множествени прешленни фрактури, както и при неотговарящите на лечението с бифосфонати пациенти (като резервно средство)

Най-честите странични действия на терипаратид са гагене, болка в крайниците, главоболие. Основното странично действие на този медикамент е била опасността от хиперкалциемия (в 11% от участниците) и хиперкалциурия (до 25% от болните). Преходното повишаване на серумния калций достига максимум около 4-6 часа след подкожното приложение на терипаратид и се коригира до 16-24 часа. По време на лечението с терипаратид не се налага рутинно проследяване на серумния калций. Възможността за изява на хиперкалциурия изключва приложението му при пациенти с активна нефролитиаза. Описани са отделни епизоди на преходна ортостатична хипотония. При мишки приложението на много високи дози е довело до поява на остеосаркоми, но при хора и с по-ниските дози такива не са описвани.

Терипаратид (hrPTH 1-34) е показан за лечение на остеопороза и при мъже – понижава вертебралния фрактурен риск; а също така и за лечение на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза при мъже и жени.

**Противопоказания** за приложението на терипаратид са напреднало ХБЗ, както и костни заболявания с повишен костен обмен (предшестваща хиперкалциемия, болест на Пейджет, хиперпаратиреоидизъм, предшестващо лечение при карциномна костна болест и др.).

#### **7.1.4. Селективни естроген-рецепторни модулатори**

Селективните естроген-рецепторни модулатори (СЕРМ) имат естроген-агонистичен ефект върху костния и мастен метаболизъм и естроген-антагонистичен ефект върху млечните жлези и ендометриума. Прилагат се два препарата – Raloxifene и Bazedoxifene. Ралоксифен е утвърден като единична таблетка 60 mg/дневно, а

Базедоксифен – 20 mg/дневно, без да се има предвид хранене или прием в определен час от деня.

Ефектите на ралоксифен върху костната система са изследвани в проучването Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) и допълнително в продължението CORE. Ралоксифен значително снижава честотата на нови вертебрални фрактури при тези с предходни вертебрални фрактури (средно с 30% намаление на относителния риск) и без предходни вертебрални фрактури (средно 50-70% намаление). Освен това, ралоксифен 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 (post hoc анализ). Ефективността на ралоксифен е доказана и при жени с остеопения.

### **Ефекти извън костната система:**

- В проучването MORE и 4-годишното му продължение (CORE) единственото и рядко сериозно странично действие е било дълбока венозна тромбоза. Често са докладвани топли вълни и крампи на долните крайници.
- При постменопаузални жени с остеопороза, ралоксифен 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%.
- Ралоксифен не повишава риска от ендометриална хиперплазия или ендометриален карцином.
- Ралоксифен не повишава риска от сърдечносъдова смърт, коронарна болест или инсулт (проучване RUTH). Налице са обаче доклади за повишен риск от инсулт при жени с повишен сърдечносъдов риск.

Базедоксифен 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 базедоксифен е в пряка връзка с фрактурния риск, определен с програмата FRAX. Два метаанализа съобщават за ефективност на базедоксифен по отношение на вертебрални и невертебрални фрактури, сходна с тази на алендронат, ибандронат или ризедронат. Подобно на ралоксифен, той намалява



честотата и прогресията на инвазивния карцином на гърдата, но повишава тази на венозните тромбози, топлите вълни и спазмите на долните крайници. В някои страни, но не и у нас, се употребява съчетание от базедоксифен и естрогени с цел комбиниране на ефекта им и намаляване на топлите вълни и вазомоторните симптоми.

В заключение, ралоксифен и базедоксифен са ефикасни при предотвратяване на вертебрални фрактури при постменопаузни жени с остеопороза, а базедоксифен предотвратява и невертебрални фрактури.

**Противопоказани** за това лечение са жени преди менопаузата, такива с предшестващ венозен тромбоемболизъм, ограничена бъбречна или чернодробна функция (включително холестаза), неузяснено маточно кръвотечение или съмнение за рак на ендометриума.

### **7.1.5. Антитела срещу остеосклеростин (Romosozumab)**

Romosozumab е изцяло човешко моноклонално антитяло, което е насочено срещу остеосклеростина, който се произвежда естествено от остеоцитите и потиска остеобластите и блокирането му има силен костен анаболен ефект. Не е регистрирано в Европа.

## **7.2. Други фармакологични средства**

### **7.2.1. Хормонално-заместително лечение в менопаузата**

Хормонално-заместително лечение (ХЗЛ) при жени има благоприятен ефект върху вертебралните и невертебрални фрактури, включително и бедрените фрактури (понижение с около 30%). След спиране на ХЗЛ се възстановява характерната за ранната постменопаузална костна загуба, но антифрактурният ефект се запазва до няколко години. ХЗЛ обаче не се препоръчва като първична индикация за профилактика и лечение на остеопороза, поради неблагоприятно съотношение полза/риск в голямото проучване Women's Health Initiative Study (повишение на коронарните инциденти и рака на гърдата с 30%, и на инсултите с 40%). Налице е било леко понижаване на риска от деменция. Съвременните данни предполагат, че част от неблагоприятните ефекти по отношение на рака на гърдата и коронарната болест са се дължали на прогестероновата съставка, а не на естрогените *per se*, както и на състава на участниците.

WHI Coronary Artery Calcium Study (WHI-CACS) доказва, че лечението с естрогени при по-млади менопаузали жени (50-59 г) води до редукция на коронарните калцификати с 42%. Вероятно естрогените имат кардиопротективен ефект при по-младите менопаузали



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.

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

### **7.2.2. Производни на витамин D**

Алфакалцидол представлява монохидроксигириран на място 1-алфа холекалциферол. За разлика от нативния витамин D, Алфакалцидол притежава терапевтичен ефект, който е независим от нивата на 25(OH)D. Препоръчаната доза е 0.5-1 µg дневно. Някои проучвания показват намаление на вертебралния фрактурен риск. Докладвано е и подобрение на мускулната сила и намаляване на паданията при възрастни лица.

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. Основната опасност е появата на хиперкалциурия и хиперкалциемия, което налага проследяване на серумния (и при възможност – на уринния) калций в хода на лечението.

### **7.2.3. Допълващи подходи**

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

- **Стронциеви соли** – не присъстват в консенсуса на ESCO и IOF от 2018 г. Доказана е повишена честота на тромбоемболични инциденти.

- **Витами А, К и фитоестрогени**

Налице са данни за забавяне на костната обмяна и загуба с прием на 1 mg/дневно vitamin K. Засега обаче липсват достатъчно данни витамин К да се препоръчва като стандартна профилактика при остеопороза. За соевите изофлавонови е доказано, че понижават костната

загуба, но няма сигурни данни за понижаване на фрактурния риск.

- **Магнезиева суплементация**

Няма данни от проучвания за антифрактурен ефект на магнезия.

- **Вертебропластика и кифопластика**

Показани са при пациенти със скорошна фрактура на прешлените, при които тежката болка персистира за над 2-3 седмици въпреки провежданото обезболяващо лечение. И двете процедури водят до намаляване на болката и подобрена функционалност, но е докладвана увеличена честота на фрактури в съседните на вече фрактурираните прешлени.

- **Локални процедури за увеличаване на костната здравина**

Предлага се инжектиране на резорбируем костен трансплант в берената шийка. Засега няма данни за повлияване на фрактурната честота.

- **Fracture liaison service, FLS.** Касае се за организирани маршрут и обгрижване на пациентите след остеопорозна фрактура. Пациентите се менажират от здравен координатор или обучена медицинска сестра. Включването и проследяването на пациентите в такива програми доказано намалява честотата на последващите фрактури, понижава 30-дневната и едногодишна смъртност.

## **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 остеопорозата – общи указания**

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

- ефективност (виг 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 Алендронат, Ризедронат, Золедронат, Деносумаб и Терипаратид във всички изследвани групи лица едновременно повлияват вертебралните и невертебралните фрактури, както и най-опасните от тях – тези на проксималния фемур.

ХЗЛ, витамин D, Базедоксифен и Ибандронат имат ефекти върху невертебралните фрактури при подбрани субпопулации.

Калцият и Ралоксифен нямат ефект върху невертебралните остеопорозни фрактури.

Ефективността на отделните медикаменти не е сравнявана помежду им в достатъчно големи и статистически достоверни проучвания. В публикувани метаанализи се предполага, че най-мощтен е антифрактурният ефект на Терипаратид и Деносумаб, следвани от бифосфонатите и ралоксифен.

### **8.1.2. Най-чести нежелани странични действия на антиостеопорозните медикаменти**

В *таблица 6* са обобщени основните извънсkeletalни ефекти на отделните медикаменти. Там, където е възможно, в скоби е показан съответният относителен риск за изява на събитието.

### **8.1.3. Фармако-икономически съображения**

Всички остеопорозни медикаменти, прилагани при лица с гензитометрично доказана остеопороза с 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. 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 превенция на 1 вертебрална фрактура) и 50-90 (за превенция на 1 бедрена фрактура). С навлизането на генеричните бифосфонати се създава по-изгодна фармако-икономическа алтернатива. Алендронат се е

**Таблица 6.** Основни екстраскелетни ефекти на антиостеопорозните медикаменти със значение при отчитане на фармако-икономическа ефективност

Препарат	Най-значими извън мускуло-скелетни костни странични действия, определени като „многочести“ и „чести“ по КХП
СЕРМ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Засилване на климактеричната симптоматика („топли вълни“);</li> <li>2. Грипоподобен синдром</li> <li>3. Периферен оток</li> <li>4. Повишава риска от тромбоемболизъм</li> <li>5. Намалява честотата на инвазивен карцином на млечната жлеза</li> </ol>
Бифосфонати	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Абдоминална болка, язва на хранопровода, киселини, запек, диария, фратуленция</li> <li>2. Главоболие</li> <li>3. Алопеция, сърбеж</li> <li>4. Периферен едем</li> <li>5. Възможни са атипични фрактури и остеонекроза на челюстта (рядко, при определени условия и съпътстващи заболявания)</li> <li>6. Възможни са атипични фрактури и остеонекроза на челюстта (редки явления, при определени условия и съпътстващи заболявания);</li> <li>7. Грипоподобен синдром – температура, отпадналост – главно при парентерално приложение</li> <li>8. Очна хиперемия</li> <li>9. Предсърдно мъждене</li> <li>10. Хипокалцемия</li> </ol>
Деносумаб	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кожни реакции по типа на целулит или екзема</li> <li>2. Инфекция на уринарния тракт или горните дихателни пътища</li> <li>3. Възможни са атипични фрактури и остеонекроза на челюстта (редки явления, при определени условия и съпътстващи заболявания)</li> <li>4. Хипокалцемия – задължителна суплементация с калций и витамин D</li> </ol>
Терипаратид	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Умора, болки в гърба, сърбеж</li> <li>2. Депресия, замаяност, главоболие</li> <li>3. Хипотония, диспнея</li> <li>4. Гагене, повръщане</li> <li>5. Анемия</li> </ol>
ХЗЛ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увеличение на риска от венозен тромбоемболизъм, мозъчни инсулти, исхемични сърдечни инциденти</li> <li>2. Повишен риск от рак на млечната жлеза</li> </ol>

оказал спестяващ разходи (cost-saving) в сравнение с липсата на лечение при жени с остеопороза. Генеричният алендронат е доказано изгоден (cost-effective) при лечението и профилактиката на фрактурите при постменопаузални жени с 10-годишен риск за големи фрактури над 7,5%. Фармако-икономическите съображения не заместват клиничната преценка и показания за лечение, а само ги допълват.

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

При избора на първоначално лечение следва да се имат предвид фрактурният риск и T-score на бедрената шийка на съответния пациент. Концепцията Treat-to-target («лечение до постигане на целта») предлага като цел на лечението достигане на T-score на бедрената шийка  $\geq -1,5SD$  или поне  $\geq -2,0SD$ . В общия случай най-чест избор за първоначално лечение се прави между бифосфонатите и деносумаб. При лица с нисък или умерен фрактурен риск лечението се започва с бифосфонати. При лица с висок фрактурен риск се започва с деносумаб. Разбира се този избор е условен и строго индивидуален, като се вземат предвид, както личните предпочитания на болния, така и възможностите му за заплащане.

Венозните и подкожни форми са избор при пациенти с лошо пригържане към лечението, при противопоказания за перорален прием или при неуспех от прилаганите до момента перорални форми на антиостеопорозно лечение. Терипаратид има най-мощен ефект при лица с множествени вертебрални фрактури и много ниска КМП (висок фрактурен риск). Ралоксифен и базедоксифен биха били най-уместни в ранната постменопауза при умерен фрактурен риск (основно вертебрален). При много нисък T-score на бедро и висок фрактурен риск не се включват препарати, за които е известно, че нямат или е много слаб ефектът им върху бедрото – ибандронат, SERM, 1-34PTH, *таблица 7*.

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

- лечение на първи избор – всички бифосфонати, деносумаб, селективни модулатори на естрогеновия рецептор, терипаратид
- резервни средства: хормонално-заместителна терапия

**Таблица 7.** Препоръки за избор на медикамент в зависимост от вида на желанния ефект и лекуваната погр група

	ALN	RIS	IBN	ZOL	DMAB	SERM	PTH <sup>1-34</sup>
1-34 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 при лечение с хормонални средства за простатен карцином

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

- лечение на първи избор – алендронат, ризедронат, золедронат, деносумаб
- резервни средства: хормонално-заместителан терапия, ибандронат, терипаратид

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

- лечение на първи избор – алендронат, ризедронат, золедронат, деносумаб

### 8.2.4. За лечение на остеопороза и фрактури ПРИ МЪЖЕ:

- лечение на първи избор – алендронат, ризедронат, золедронат, терипаратид

### 8.2.5. За лечение на ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА:

- лечение на първи избор – алендронат, золедронат, деносумаб, терипаратид

### **8.2.6. За лечение на КОСТНА ЗАГУБА, ИНДУЦИРАНА ОТ ХОРМОНАЛНА АБЛАЦИЯ при мъже и жени – золедронат, деносумаб**

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

- Дозата на бифосфонатите и Denosumab не се коригира над 80-годишна възраст.
- SERM не се препоръчват за употреба при тези възрастни жени

При тази подгрупа особено внимание се обръща на **суплементацията с белтъчни храни (0,8-1 g/дневно белтък на kg телесно тегло), калций (1000-1200 mg/дневно) и витамин D** (минимум 800 UI/дневно). Дневните дози витамин D могат да достигат 3000-4000 UI или средно 1000-2000 UI дневно. При понижена гломерулна филтрация е уместна 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 холекалциферол (до 800 UI дневно) или самостоятелно. При доказан тежък дефицит болният трябва да бъде адекватно суплементиран за срок от около 2-3 месеца и едва след това да се включи същинското антиостеопорозно лечение. Необходимо е да се приложат мерки за намаляване на риска от падаене, евентуално и с 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 (след информирано съгласие).**

## **8.3. Продължителност на лечението**

Лечението с посочените медикаменти продължава средно 3 до 5 години (с изключение на Терипаратид  $\leq 2$  г). След това фрактурният риск се преоценява и се взема решение за по-нататъшно поведение. Ако фрактурният риск се прецени като нисък – лечението може да се спре, 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  $\leq -2,5$  SD на бедрена шийка или общо бедро в края на периода

- висок фрактурен риск поради неотстраними фактори, например провеждано лечение с глюкокортикоиди или струпване 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 2018 г. максималният срок с доказана безопасност е: 10 години за алендронат, 7 години за ризедронат, 5 години за ибандронат, 6-9 години за золедронат, 10 години за деносумаб, 7 години за СЕРМ, 2 години за терипаратид.

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

- настъпване на нова голяма фрактура;
- спад на КМП с над 0,030 g/cm<sup>2</sup> на прешлени и бедрена шийка
- намаление в КМП с  $\geq 5\%$  за гръбнак или  $\geq 4\%$  за бедро трябва да бъде сигнал за прекратяване на терапевтичната ваканция.

Засега няма указания гали да се продължи с прилагания готовогава 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 и груги), проследяване на костни маркери (за предпочитане beta-CrossLaps) и КМП (DXA на прешлени или бедрена шийка). Степената на повишаване на КМП корелира с антифрактурния ефект на лечението. Повишението на лумбалната КМП е обяснило около 16% от антифрактурния ефект на алендронат върху прешлените. При лечение с ризедронат или ралоксифен промяната в КМП корелира още по-слабо с антифрактурния ефект. При деносумаб около 35% от антифрактурния ефект върху прешлените и около 84% върху невертебралните фрактури се е дължал на повишението в КМП. При терипаратид повишението на КМП обяснява около 1/3 от антифрактурния ефект.

Проследяването с DXA трябва да стане след достатъчен интервал от време. При лесен достъп до апаратура се препоръчва контрол на първата година и след това – през 2 години, а при затруднен такъв – в началото на лечението и на петата година.

Препоръчаните маркери за мониториране на лечението са бета-крослапс (маркер за разграждане) и N-терминалния проколагенов пропептид - P1NP (маркер за изграждане). Ефектът върху костните



маркери настъпва по-рано (3-6 месеца), отколкото този върху КМП. Доказана е връзка между степента на понижаване на маркерите и антифрактурния ефект от лечението (главно за ралоксифен и бифосфонатите). При лечение с бифосфонати се препоръчва първото контролно измерване да стане след 3 месеца с цел оценка придържането към лечението.

Мониторингът на лечението има решаващо значение за придържането към него – за спазване на дългосрочния прием (persistence) и за правилно приложение на препарата (compliance). Налице е тенденция за намаляване на придържането към лечението във времето, особено при пероралните бифосфонати.

## Показатели за успех на прилаганото медикаментозно лечение

**Краткосрочен показател** – понижение с над 56% спрямо изходните стойности на beta-CrossLaps между 3<sup>ти</sup> и 6<sup>ти</sup> месец от началото на лечението или с над 35% на Osteocalcin или P1NP на 6<sup>ти</sup> месец. При липса на изходни данни за beta-CrossLaps, за приемлива стойност по време на лечението се приема такава пог медианата на нормалната стойност, тоест <0,2-0,3 ng/dl.

**Средносрочен показател** – стабилизиране (липса на значим спад) или повишение на КМП на прешлени, общо бедро или бедрена шийка, изследвана на 1<sup>ма</sup> година от началото на лечението и след това – на 2-3-годишни интервали.

**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.

## Неуспех на лечението

Той се дефинира като:

- настъпване на две или повече нови нискоенергийни фрактури по време на лечението (след първата година на лечението)
- липса на потискане на костните маркери при антирезорбтивно лечение (оценка на комплайънс)
- продължаващо достоверно понижение на КМП – повече от 0,030 g/cm<sup>2</sup>

## 8.5. СЪЧЕТАВАНЕ или РЕДУВАНЕ НА НЯКОЛКО ПРЕПАРАТА

Засега съчетаното лечение с няколко фармакологични средства не се препоръчва. Липсват проучвания, които да сравняват антифрактурния ефект на моно- и комбинираната терапия. Налични са данни, че съчетанието от терипаратид и геносумаб води до най-голямо повишение на КМП, следвано от съчетанието золегронам с терипаратид.

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 геносумаб и терипаратид след проведен курс с бифосфонати. След курс с терипаратид и геносумаб **СЕ ПРЕПОРЪЧВА** приложение на бифосфонат като завършващо лечение.

## 8. 6. ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА (ГКИОП)

Степента на костна загуба варира между 10 и 40% през първата година като намалението е предимно за сметка на трабекуларна кост (10-20%), последвана от около 2% годишна загуба в следващите години и достигане 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 глюкокортикоиди (ГК) за повече от 6 месеца. Фрактури настъпват в около 1/3 от пациентите, провеждащи дългосрочна ГК терапия (повече от 1 година). Рискови фактори за ГКИОП са:

### I. Главни

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

### II. 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 дневно преднизолон 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 > -1,5SD са необходими общи мерки за профилактика на остеопорозата и контролна DXA след 1 година.

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

**Общите мерки включват:** приложение на минималните ефективни дози на КС, такива с най-къс полуживот или с по-слабо изразен негативен ефект върху скелета, 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 и достатъчен прием на калций и витамин D.

**Средство на първи избор** за лечение на ГКИОП са бифосфонатите – регистрирани показания имат алендронат, золедронат. Регистрирани за лечение при ГКИОП са и деносумаб и рекомбинантен РТН.

## 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.

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: образователни програми, познавателна групова терапия, програми с физически упражнения, акупунктура, транскутанна нервна стимулация, мануална терапия и физиотерапия - топлина, студ, масажи, релаксация.

## **МЕДИКАМЕНТИ, ПОВЛИЯВАЩИ РЕВМАТИЧНАТА БОЛКА:**

### **I. Ненаркотични аналгетици:**

1. Чисти аналгетици: Acetaminophen (paracetamol), Metamizole (Analgin)

2. Нестероидни противовъзпалителни средства - НСПВС: Производни на салициловата киселина - acetylsalicylic acid (aspirin), на индол-оцетната киселина - indometacin, на фенол-оцетната киселина - diclofenac (voltaren, feloran), на карбоксиловата киселина - пропионати (ketoprofen, profenid), оксиками (piroxicam, tilcotil), сулфананилиди (nimesulide)

**II. Наркотични аналгетици:** Codeinum, Dehydrocodeinum (DHC), Oxycotin (OxycodoneHCL), Morphine.

**III. Антиконвулсанти:** Phenytoin, Carbamazepine, Clonazepam

**IV. Трициклични антидепресанти:** Amitriptyline, Nortriptyline, Imipramine, Desipramine

**V. Миорелаксанти:** Midocalm

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

### **9.2. Хронична болка**

Тя следва да бъде лекувана съответно 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.

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

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

3. **Методическо указание за диагностика и лечение на остеопорозата**, Българско гружество по ендокринология съвместно с Българско гружество Българска ортопедична и травматологична асоциация, 2007 и 2013 г.

4. **Работна група на Българско гружество по ендокринология.** Фармакоикономически анализ на остеопорозата, 2007.

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

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

7. **Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.** Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007, 356:1809–1822.

8. **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.

9. **Boyanov M, E. Czerwinski, A. Shinkov, V. Palicka, P. Lakatos, C. Poiana, et al.** Patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis in men: a questionnaire-based survey in Central and Eastern European countries. *Acta Medica Bulgarica*, 2017; 44(2): 36-43.

## БИБЛИОГРАФИЯ

10. **Briot K, Roux C, Thomas T, et al.** 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2018 Oct;85(5):519-530.
11. **Camacho, P. et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis – 2016. *Endocrine Practice*, vol. 22, 2016, Suppl 4, 1-42.
12. **Compston J, Cooper A, Cooper C, et al.** National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43.
13. **Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al.** Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-1543. *Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-1622.
14. **Dennison E.M. et al.** Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporosis International* <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05002-w>, 7 June 2019
15. **Diez-Perez et al.** Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2012;23:2769-2774.
16. **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.
17. **Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al.** 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.
18. **Kanis JA, Borgström F, Compston J, et al.** SCOPE: a score card for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2013;8:144. doi: 10.1007/s11657-013-0144-1.
19. **Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY;** Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.

20. **Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al.** Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos.* 2016 Dec;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z. Epub 2016 Jul 27.

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

22. **Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL, et al.** International Society for Clinical Densitometry. Best Practices for Dual-Energy X-ray Absorptiometry Measurement and Reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *J Clin Densitom.* 2016 Apr-Jun;19(2):127-40.

23. **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.

24. **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.

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

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

27. **Nogués X, Nolla JM, Casado E, et al.** Spanish consensus on treat to target for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2018 Feb;29(2):489-499. doi: 10.1007/s00198-017-4310-y.

28. **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.

29. **Qaseem A, Forcica MA, McLean RM, Denberg TD;** Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Jun 6;166(11):818-839. doi: 10.7326/M15-1361.

## БИБЛИОГРАФИЯ

30. **Rizzoli R, Body J.J, De Censi A, Reginster J.Y, Piscielli 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.

31. **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.

32. **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.

33. **Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al.** The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014 May;25(5):1439-43.

34. **Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jónsson B, A-M Borissova, R Kovacheva, A Shinkov, M Boyanov, R Rachkov, P Popivanov, Z Kolarov, and JA Kanis.** Epidemiology and Economic Burden of osteoporosis in Bulgaria. *Arch. Osteopor.*, 8, 2013, 137-144.

35. **Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, et al.** Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2016 Jul;39(7):807-834.

36. **Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, et al.** Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018 Jun 26;319(24):2532-2551. doi: 10.1001/jama.2018.6537.

37. **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 Ендокринология и болести на обмяната,  
УМБАЛ Софиямед, Медицински факултет,  
Софийски университет „Свети Климент Охридски“

**Проф. Михаил Боянов**, доктор на медицинските науки  
Председател на Българско научно дружество по  
клинична дензитометрия  
Професор, Клиника по ендокринология и  
болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“,  
Медицински университет, София

**Доц. Д-р Пламен Попиванов**, доктор по медицина  
Секретар на Българско научно дружество  
по клинична дензитометрия  
Началник на Отделение по костни метаболитни заболявания,  
УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

**Проф. Златимир Коларов**, доктор на медицинските науки  
Председател на Българска асоциация  
по остеопороза и остеоартроза  
Професор в Клиника по ревматология,  
УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Медицински университет, София

**Доц. Цветанка Петранова**, доктор по медицина  
Член на Българско дружество по ревматология  
Доцент, Клиника по ревматология'  
УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“,  
Медицински университет – София

**Д-р Александър Шинков**, доктор по медицина  
Член на Ръководството на Българско дружество  
по ендокринология  
Главен асистент, Клиника по тиреоидни и метаболитни  
костни заболявания в Клиничен център по ендокринология,  
Медицински университет, София

# ПРЕПОРЪКИ за добра практика по остеопороза



## БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

**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 Ендокринология и болести на обмяната,  
Университетска болница Софиямед, Медицински факултет,  
Софийски университет „Свети Климент Охридски“

**МИНИСТЕРСТВО НА  
ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

**ПРЕПОРЪКИ**  
**за добра практика**  
**по остеопороза**



**БЪЛГАРСКО  
ДРУЖЕСТВО  
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

СОФИЯ, 2019 година