МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*Проф. д-р **М. Боянов**, дмн, гл. редактор,*
*Проф. д-р **Цв. Танкова**, дм, Доц. д-р **И. Цинликов**, дм*

Оригинални статии, литературни обзори, консенсуси, препоръки и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLII **2013** **Брой 2**

РЕФЕРАТИ

ЕВРОПЕЙСКИ НАСОКИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗНИ ЖЕНИ

Kanis, J. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. – Osteoporos. Int., **24**, 2013, № 1, 23-57.

Ръководството представя европейското виждане върху оценката и лечението на жените след менопауза, с повишен риск от остеопорозни фрактури. Като база за обновяване на европейските насоки са използвани препоръките на International Osteoporosis Foundation (IOF) и European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), публикувани през 2008 г. Разгледани са следните по-важни въпроси: ролята на костната минерална плътност (КМП) за поставяне на диагнозата остеопороза и за оценка на фрактурния риск; общите мероприятия и фармакологичното лечение при остеопороза; проследяването на ефекта от лечението; оценката на фрактурния риск; стратегиите за откриване на групите с висок риск; изследването на пациентите; икономическите аспекти, свързани с провежданото лечение.

Остеопорозна фрактура е всяка фрактура, възникнала в резултат на падане от човешки ръст или по-малка височина. По-малко от 20% от пациентите с такава фрактура получават лечение през годината след счупването, което да намали риска от бъдещи фрактури. Това е и една от причините, която членовете на IOF/ESCEO посочват като основание за създаването на обновеното ръководство. Те подчертават, че то има за цел да насочва лекарите, а не да им предостави готови препоръки, каквито вече съществуват за повечето страни. Авторите уточняват, че представените насоки са разработени за постменопаузни жени от европеидната раса, въпреки че могат да послужат и при оценката на пациенти от други раси и при мъже.

Епидемиология на остеопорозата в Европа

Остеопорозата се дефинира като системно скелетно заболяване, характеризиращо се с ниска костна маса и влошена микроархитектоника на костта, водещо до повишаване на костната чупливост и предразположение към фрактури. Въпреки че диагнозата остеопороза се основава на количественото измерване на КМП – показател, корелиращ с костната здравина, важен за пациента е клиничният облик на този показател, а именно – фрактурите. Аналогични зависимости могат да се дадат като пример и при други хронични заболявания – диагнозата артериална хипертония например се поставя на базата на стойността на кръвното налягане, но важна клинична последица от високото кръвно налягане е инсултът. Фрактурният риск се определя и от много извънскелетни фактори; между него и КМП не стои знак на равенство. Измерването на КМП, от една страна, може да постави диагнозата остеопороза, но в същото време и да послужи като ориентир в по-комплексната оценка на общия фрактурен риск.

Типични места за остеопорозни фрактури са гръбначният стълб, бедрената кост, дисталната част на предмишницата и проксималният хумерус. Вероятността една жена, скоро навлязла в менопауза, да получи фрактура на някое от тези места до края на живота си е по-голяма, отколкото вероятността да се разболее от рак на гърдата (с около 12%). В Западна Европа вероятността от остеопорозна фрактура общо за посочените места при жени в менопауза е над 40% (табл. 1), каквато е и честотата на коронарната съдова болест.

Таблица 1. Пожизнена вероятност за голяма фрактура при мъже и жени между 50 и 80 години от Швеция (в %)

Място	50 години мъже	50 години жени	80 години мъже	80 години жени
Предмишница	4,6	20,8	1,6	8,9
Проксимален фемур	10,7	22,9	9,1	19,3
Гръбнак	8,3	15,1	4,7	8,7
Рамо	4,1	12,9	2,5	7,7

Някое от горните	22,4	46,4	15,3	31,7

Остеопорозни фрактури възникват и на други места – тазови кости, ребра, дистален фемур, тибия. Сумарно фрактурите на предилекционните и на останалите места, причинени в резултат на остеопороза, генерират само за 2010 г. директни разходи, възлизащи на 38,7 млрд. евро за 27-те страни – членки на ЕС, като 29 млрд. евро от тях са похарчени в петте най-големи европейски страни (Франция, Германия, Италия, Испания и Англия).

Остеопорозните фрактури са главна причина за болестност. Бедрените фрактури причиняват остра болка и загуба на двигателна функция, като почти винаги се налага хоспитализация. Възстановителният период е продължителен, често завършващ с непълно оздравяване и доживотна нужда от чужда помощ. Вертебралните фрактури, за разлика от бедрените, могат да се проявят с остра болка и загуба на подвижност, но могат да бъдат и напълно безсимптомни. За тях е характерна тенденцията да се повтарят. По-големият им брой предвижда по-тежка инвалидизация. Дисталните фрактури на радиуса също причиняват болка и загуба на функция, но възстановяването обикновено е пълно.

Всички остеопорозни фрактури, с изключение на тези на дисталния радиус, са свързани с повишена смъртност. Например за бедрените фрактури е установено, че рискът от летален изход е най-висок през първите 3-6 месеца след счупването, като причината за 20-30% от смъртните случаи е самата фрактура. В Швеция бедрените фрактури са свързани с около 1% от причините за смъртност изобщо. За сравнение, малко по-рядка причина за смърт е ракът на панкреаса, а малко по-честа – ракът на гърдата. В ЕС през 2010 г. смъртните случаи, причинно обвързани с остеопорозна фрактура, възлизат на 43 000. Най-висока (около 50% от всички случаи) е смъртността, дължаща се на бедрена фрактура. В Европа остеопорозата става по-често причина за инвалидизация, отколкото ревматоидният артрит, като в групата на костно-ставните заболявания в това отношение я изпреварва само остеоартрозната болест. По отношение на

онкологичните заболявания се смята, че вредата, която те взети заедно оказват върху обществото, е по-малка, отколкото свързаната с остеопорозата. Изключение прави само ракът на белия дроб.

Измерване на костната минерална плътност

С измерването на КМП се цели: 1) поставяне на диагноза; 2) прогноза за вероятния бъдещ риск от фрактури; 3) определяне на изходно ниво, което може да бъде проследено (със/без лечение). Костната минерална плътност е количеството костна маса на единица обем (обемна плътност) или на единица площ (повърхностна плътност) от костта. И двете величини могат да бъдат измерени in vivo чрез различни дензитометрични техники. Най-разпространената от тях е двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA), тъй като поглъщането на рентгеновите лъчи се влияе чувствително от калциевото съдържимо в тъканите, а то е най-голямо в костта. Съществуват и други техники – количествен ултразвук, количествена компютърна томография (централна и периферна), периферна DXA и други. Костната здравина както на трабекуларната, така и на кортикалната кост, зависи и от промените в макро- и микроархитектониката на костта. Вероятно в бъдеще тези промени ще бъдат рутинно оценявани и използвани в комплексната оценка на фрактурния риск.

DXA е най-разпространената дензитометрична техника. Тя има много приложения, с нея може да се оцени костната минерална плътност на целия скелет, както и на местата, за които е известно, че са предилекционни за остеопорозни фрактури. На практика се оценява двуизмерна, а не обемна плътност, тъй като скенирането е в две, а не в три равнини. Повърхностната (двуизмерна) КМП (g/cm^2) обуславя около 2/3 от костната здравина. Това е установено in vitro за прешлените тела и проксималния фемур. С DXA може да се изследват и прешлените от T4 до L4 в странична проекция за откриване на деформации на прешлените тела. Измерването на КМП на прешлените може да бъде полезно, тъй като не при всички пациенти с вертебрални фрактури T-score на шийката на бедрената кост е достатъчно нисък за поставяне на диагноза

остеопороза. Лъчевото натоварване е по-малко, отколкото при конвенционалната рентгенография на гръбначния стълб. DXA се използва и за изследователски цели, например за измерване на подкожна и висцерална мастна тъкан.

Преди поставяне на диагнозата остеопороза трябва да се имат предвид някои ограничения на метода. Остеомалацията при възрастни пациенти, често дължаща се на недохранване, ще доведе до фалшиво по-нисък резултат поради намалената минерализация на костта. Остеоартрозата на гръбнака и проксималния фемур са много чести сред старите хора. Измерването на КМП в тези места ще замъгли преценката, тъй като по-високата костна плътност не е гаранция за костна здравина при тази група пациенти. Хетерогенността на костната плътност в прешлените тела (поради предишни счупвания, остеоартрозни промени или сколиоза) е източник на грешки, но те могат да бъдат сведени до минимум, ако изследването се провежда от добре обучен екип. Важно за практиката е да се използва такава техника, с която да могат да се предвидят бъдещи фрактури. Възприето е, че относителният риск нараства при всяко намаляване на КМП с едно стандартно отклонение (т.нар. градиент на риска).

Поставяне на диагноза остеопороза

КМП се описва с два показателя: T-score и Z-score. T-score показва с колко стандартни отклонения (SD) измерената КМП е по-ниска от средната КМП на същото място при млади здрави индивиди. *Диагнозата остеопороза* се поставя при T-score ≤ -2,5 SD, като се предпочита измерването на КМП да бъде направено на проксималния фемур. Z-score се използва предимно в педиатрията и показва с колко стандартни отклонения резултатът от остеодензитометрията се различава от очаквания за съответната възраст и пол. Референтните граници, които се използват в момента, произлизат от проучването National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, в което е определена КМП на бедрената шийка при млади жени от европеидната раса на възраст 20-29 години. Диагностичните критерии за остеопороза при мъже се основават на същото проучване, тъй като се смята, че рискът от бедрена фрактура или

голяма остеопорозна фрактура на друго място е еднакъв при жените и мъжете и това е валидно за всички възрастови групи, но само ако този риск е оценен на базата на КМП на бедрената шийка. Референтните стойности за T-score не са константна величина, различават се според мястото на измерване и използвания метод и ако се прилагат при оценката на други зони на интерес, извън бедрената шийка, резултатите ще бъдат по-трудни за интерпретация.

Измерване на КМП на няколко места

В няколко препоръки се предлага измерването на КМП да става едновременно на проксималния фемур и на прешлените тела, като диагнозата остеопороза да се поставя на базата на по-ниския резултат. Това обаче не помага за по-точно предсказване на риска от бъдещи фрактури. Подборът на пациенти с по-висок риск на базата на по-лошия от два или повече резултата със сигурност ще повиши броя подбрани пациенти. Същият резултат би се постигнал, ако за диагнозата остеопороза се използват по-малко стриктни критерии, например T-score ≤ -2,0 SD, вместо ≤ -2,5 SD. Все пак измерването на КМП на няколко места има своето приложение в някои случаи от клиничната практика.

Остеопения

Остеопенията е понятие, използвано най-вече за целите на епидемиологичните проучвания. Тя не е класифицирана като заболяване.

Епидемиология на остеопорозата

Костната загуба е непрекъснат процес. Затова и честотата на остеопорозата нараства с възрастта. Остеопорозата засяга около 21% от жените на възраст 50-84 г. в петте най-големи страни – членки на ЕС (Германия, Франция, Италия, Испания и Обединеното кралство), т.е. повече от 12 млн. жени.

Рискови фактори за фрактура

КМП

Показателят костна минерална плътност се използва в много препоръки като отправна точка при вземането на решение за

лечение. По данни на различни автори лечение е започвано при КМП от -3,0 SD до -1,5 SD, като това зависи от контекста на клиничната ситуация, държавата и здравната икономика. Определянето на КМП е от изключително значение за оценка на фрактурния риск, затова измерването трябва да бъде точно. Точността се определя от това, дали резултатът ще корелира действително с риска от бъдещи счупвания. Всички дензитометрични техники са с висока специфичност, но с ниска чувствителност (тя зависи от избраната отправна точка, от която рискът започва прогресивно да нараства). Например делът на жените на 50-годишна възраст с известна остеопороза, за които е изчислено, че през следващите 10 години ще претърпят счупване на проксималния фемур, прешлените, предмишницата или проксималния хумерус, е приблизително 45%. От друга страна, 96% от счупванията на гръбнака, проксималния фемур, предмишницата или проксималния хумерус ще възникнат при жени без остеодензитометрични данни за остеопороза. Този пример демонстрира ниската чувствителност на показателя КМП, използван самостоятелно за предсказване на риска. Това е и причината, поради която не се препоръчва масовият скрининг (с измерване на КМП) на жените при прехода им в менопауза.

Според много проучвания фрактурният риск нараства с фактор 1,5-3,0 при всяко намаление на КМП с едно стандартно отклонение. Способността на КМП да предсказва счупвания е съизмерима с използването на артериалното налягане за предвиждане на инсулта и корелира много по-добре с фрактурния риск, отколкото серумното ниво на общия холестерол с вероятността от миокарден инфаркт. При измерването на КМП има немалко особености, свързани с използваната апаратура, уменията на изследователя и риска от коя фрактура се оценява. Например, ако целта е да се оцени рискът от бъдеща бедрена фрактура, по-добре е изследването да бъде направено на проксималния фемур, отколкото на дисталния радиус или гръбнака (табл. 2).

Таблица 2. Повишаване на фрактурния риск в зависимост от мястото на измерване на КМП (коригирано за възраст). При всяко намаляване на КМП с 1 SD под средното за възрастта, рискът се повишава от 1,6 до 2,6 пъти, в зависимост от мястото на измерване

Място на измерване на КМП	Риск от бедрена фрактура
Дистален радиус	1,8 (1,4-2,2)
Бедрена шийка	2,6 (2,0-3,5)
Лумбални прешлени	1,6 (1,2-2,2)

Ако фрактурният риск се повишава 2,6 пъти за всяко намаляване на КМП на проксималния фемур с 1 SD под средното за възрастта, то индивид със Z-score -3,0 SD на проксималния фемур ще има 2,6 на трета степен, или 15 пъти по-висок риск, отколкото друг индивид на същата възраст със Z-score 0. Ултразвуковите техники за оценка на костната плътност на петната кост също имат известна роля за оценката на фрактурния риск, но съгласно критериите на СЗО, въз основа на резултатите не може да бъде поставена диагноза или да бъде започнато лечение. Затова те не се разглеждат обстойно от авторите.

Клинични рискови фактори

Интерес представляват тези рискови фактори, които допринасят за по-точната оценка на фрактурния риск и които имат еднакво или по-голямо значение от КМП или възрастта. Докато за пола вече беше споменато, че не повлиява значимо тълкуването на резултатите от остеодензитометрията, то за възрастта е известно, че при всяко измерване на КМП фрактурният риск е много по-висок при по-възрастните, отколкото при младите пациенти. Това е така, защото *възрастта е независим от КМП рисков фактор*, директно свързан с риска от счупвания. Рисковите фактори могат да се разделят на обратими (могат да бъдат повлияни от лечението) и необратими (например възрастта). В случаите на вторична остеопороза се приема, че повишеният риск е опосредстван от ниската КМП. Изключение правят следните ситуации – лечение с глюкокортикоиди (ГК), ревматоиден артрит, захарен диабет тип 2. Ревматоидният артрит и захарният диабет тип 2 са независими от КМП рискови фактори за остеопороза. Честите падания, въпреки че носят по-висок риск от фрактури, не са включени в наложилите се в практиката калкулатори на риска.

Таблица 3. Клинични рискови фактори за оценка на риска от счупвания

Клинични рискови фактори за оценка на риска от счупвания:
Възраст
Пол
Нисък индекс на телесна маса (ИТМ)
Предхождаща фрактура при минимална травма, най-вече на бедро, китка, гръбнак, вкл. рентгенологични данни за прешлени фрактури, без те да са били симптоматични
Фамилна анамнеза за фрактура на бедро
Продължително лечение с ГК (≥ 5 mg преднизолон дневно или еквивалентна доза за ≥ 3 месеца)
Активно тютюнопушене
Алкохол ≥ 3 алкохолни единици дневно

Продължение на табл. 3

Причини за вторична остеопороза:

- Ревматоиден артрит;
- Нелекуван хипогонадизъм при мъже и жени – преждевременна менопауза; двустранна аднексектомия; двустранна орхидектомия; анорексия нервоза; химиотерапия за рак на гърдата; хипопитуитаризъм; антиандрогенна терапия при рак на простатата;
- Възпалително чревно заболяване – болест на Крон; ХУК. Смятат се за независими рискови фактори. Рискът остава висок и при липса на ГК лечение.
- Продължително залежаване – след травма на гръбнака; паркинсонова болест; инсулт; мускулна дистрофия; болест на Бехтерев;
- След трансплантация на орган;
- Захарен диабет тип 1 и тип 2;
- Тиреоидна дисфункция – нелекуван хипертиреоидизъм; супресивна терапия с левотироксин;
- ХОББ

Биохимична оценка на фрактурния риск

Степента на костната загуба след менопауза варира в зависимост от нивото на костните маркери. Серумното ниво и уринната екскреция на маркерите на костната обмяна (костен търновър) корелират с риска за бъдеща фрактура, като повишаването им над референтните стойности за пременопаузни жени, води до 2 пъти по-висок риск от вертебрални и

невертебрални фрактури, вкл. на проксималния фемур, и то независимо от възрастта и КМП. Към момента маркерите на костния търновър не се използват в комплексната оценка на фрактурния риск.

Оценка на фрактурния риск

Въпреки че КМП е самостоятелен критерий за поставяне на диагнозата остеопороза, тя не е самостоятелен определящ критерий за риск от бъдещо счупване и за решението за започване на лечение. При една и съща стойност на T-score на бедрената шийка, например T-score = -2,5 SD, 10-годишната вероятност за бедрена фрактура варира 5 пъти при жени от Швеция според възрастта. Вероятността за такава фрактура е под 5% на 50 години и близо 20% на 80-годишна възраст. Тези и други ограничения на КМП като предиктор на риска налагат въвеждането на калкулатори на риска – Garvan fracture risk calculator, QFractureTM и FRAX®.

FRAX®

FRAX® е калкулатор, с който се изчислява 10-годишната вероятност за голяма фрактура (проксимален фемур, хумерус, китка, клинично значима вертебрална фрактура) и 10-годишната вероятност за фрактура на бедро в проценти. За изчислението на тази вероятност (вж. http://www.shef.ac.uk/FRAX) са нужни следните данни за пациента: възраст (калкулаторът може да се използва само за възраст от 40 до 90 години), пол, тегло (kg), височина (cm), предходна фрактура при минимална травма или спонтанна фрактура (да/не), семейна анамнеза за бедрена фрактура (да/не), настоящо тютюнопушене (да/не), продължително лечение с ГК в момента или в миналото (да/не), наличие на ревматоиден артрит (да/не), други причини за вторична остеопороза – освен описаните в табл. 3 тук се включват хронично недохранване, хронично чернодробно заболяване, osteogenesis imperfecta при възрастни (да/не), алкохолна консумация над 3 алкохолни единици дневно (да/не), КМП на бедрената шийка (стойност в g/cm^2). Последната не е задължителен критерий, но повишава чувствителността на

алгоритъма. Крайният резултат в калкулаторите FRAX® е съобразен и с епидемиологичните данни за разпространението на остеопорозата и общата смъртност в страната, за която се използва.

Някои ограничения на метода трябва да се имат предвид при крайната клинична преценка. Във въпросника не се взема под внимание броят на предшестващите фрактури. Употребата на кортикостероиди, тютюнопушенето и алкохолната консумация повишават риска дозозависимо (табл. 4) и това също не може да бъде калкулирано. В табл. 4 е дадено предложение за преизчисление на риска съобразно дозата на ГК.

Таблица 4. Преизчисляване на 10-годишния риск за голяма фрактура и за фрактура на бедро при постменопаузни жени и възрастни мъже, в зависимост от приеманата доза кортикостероид

	Доза на ГК	**Prednisolone (mg/ден)**	**Коефициент, по който се умножава резултатът от FRAX®**
Оценка на риска от бедрена фрактура	ниска	< 2,5	0,65
	средна	2,5-7,5	–
	висока	≥ 7,5	1,20
Оценка на общ риск от голяма фрактура	ниска	< 2,5	0,8
	средна	2,5-7,5	–
	висока	≥ 7,5	1,15

*Все още не е валидирано за употреба с FRAX®

Въпреки че измерването на КМП на две места не подобрява чувствителността и специфичността на използваната техника, в някои случаи определянето на T-score едновременно на прешлените и на бедрената шийка оказва влияние при вземането на решение за започване на лечение. Това са случаите, при които двете стойности значително се различават особено ако едната е

близка до диагностичната за остеопороза. Фрактурният риск през следващите 10 години се повишава с около 10% за всяка единица разлика в T-score между двете изследвани костни зони. При тези пациенти към резултата за общия 10-годишен риск може да се добавя 1/10 за всяка единица разлика между двете стойности на T-score.

Скрининг за остеопороза

В момента не се препоръчва масов скрининг за остеопороза. Преценката за изследване на пациентите е клинична и зависи от индивидуалните рискови фактори. Освен рисковите фактори, описани в табл. 3, лекарят може да отчита и други клинични данни, като снижение на ръста, торакална кифоза и други. В табл. 5 е представен примерен алгоритъм.

Таблица 5. Алгоритъм на поведение при оценка на фрактурния риск

	Вероятност за фрактура	**DXA**	**Поведение**
Клинични рискови фактори	Ниска	–	–
	Междинна	Измери КМП	При висок риск – лекувай
	Висока	–	Лекувай

Според много европейски препоръки, *ако при пациента са налице достатъчно сериозни клинични рискови фактори, например фрактура при минимална травма в миналото, измерване на КМП не е необходимо и може направо да се започне лечение.* В тези случаи изходната стойност на КМП би послужила само като ориентир при проследяване на ефекта от лечението. Смисълът на този алгоритъм е пациентите с клинично висок риск да не попаднат в група с нисък риск след измерване на КМП и да бъдат оставени без лечение. (В текста подробно са описани специфичността и чувствителността на метода DXA).

Авторите предоставят ориентировъчна таблица при какъв 10-годишен риск (%), изчислен по FRAX, да се започва лечение (табл. 6). Рискът е изчислен за жени от 5-те най-големи

европейски държави, с ИТМ 24 kg/m^2, и без да е измервана КМП. В първата колонка попадат резултатите на жените, за които при изчисление на риска по FRAX е отбелязан само един голям рисков фактор – предходна фрактура. Във втората колонка резултатите са на жени, които нямат нито един рисков фактор. При тях рискът е нисък и не е необходима допълнителна оценка. В някои страни, като Германия и Франция, измерването на КМП е задължително и при скрининг, така че тази колонка няма да намери приложение. В последната колонка резултатът от първата е умножен по 1,2. Идеята е, че когато при един пациент има 10-годишна вероятност за голяма фрактура, надвишаваща с 20% вероятността, при която вече се обмисля лечение, то измерването на КМП в тази очевидно рискова група няма да доведе до прекласифициране на пациента в група с по-нисък риск.

Таблица 6. Средни стойности на 10-годишния риск за голяма фрактура (%), изчислен по FRAX

Възраст	10-годишен риск за голяма фрактура (%), FRAX		
	Висок риск* – възможно лечение; КМП може да се измери	Нисък риск – не е необходимо измерване на КМП	Много висок риск – лечение (измерването на КМП няма да промени риска)
40–44	5,2	2,3	6,2
45–49	5,4	2,4	6,5
50–54	6,3	2,9	7,6
55–59	7,6	3,6	9,1
60–64	9,9	4,9	11,9
65–69	13,4	6,9	16,1
70–74	17,6	9,7	21,5
75–79	23,0	13,7	27,6
80–84	29,1	18,7	34,9
85–89	31,8	20,9	38,2
90–94	31,7	20,8	38,0
95–99	32,2	21,1	38,6
100+	32,5	21,3	39,0

*Точката на висок риск е зададена така, че да се равнява на риска при жени с предходна фрактура при минимална травма, без други рискови фактори и без измерване на КМП

Авторите предлагат и три сценария на поведение в зависимост от това, дали в съответната държава има свободен, ограничен или липсващ достъп до рентгенова абсорбциометрия (табл. 7).

Таблица 7. Оценка на фрактурния риск в зависимост от достъпа до специализирано изследване DXA

Неограничен достъп	Ограничен достъп	Без достъп
Фрактурният риск трябва да бъде оценяван при постменопаузни жени с един или повече клинични рискови фактори за остеопороза там, където тази оценка би повлияла по-нататъшното поведение.		
При жени с предходна фрактура при минимална травма би могло да се обсъди започване на лечение. Измерването на КМП в някои случаи може да е подходящо.	При жени с предходна фрактура при минимална травма трябва да се обсъди започване на лечение. Измерването на КМП в някои случаи може да е подходящо, най-вече при по-млади постменопаузни жени.	При жени с предходна фрактура при минимална травма не е необходима допълнителна оценка на риска и трябва да се обсъди започване на лечение.

Продължение на табл. 7

При липса на предходна фрактура при минимална травма трябва да се оцени 10-годишният риск за голяма фрактура и за бедрена фрактура, като се използва FRAX, без измерване на КМП. При липса на други клинични съображения пациентите с нисък риск не се оценяват допълнително.	При липса на предходна фрактура при минимална травма, трябва да се оцени 10-годишният риск за голяма фрактура и за бедрена фрактура, като се използва FRAX, без измерване на КМП. При много нисък риск не е необходима допълнителна оценка, при много висок риск (вж. табл. 6) се започва лечение.	При липса на предходна фрактура при минимална травма и нисък 10-годишен риск по FRAX (без измерване на КМП), не се налага допълнително уточняване.
При висок риск се измерва КМП. Отново се калкулира рискът по FRAX. При висок риск трябва да се обсъди лечение.	При резултат, попадащ между двете крайности на риска (близко до точката, при която се обсъжда лечение), се измерва КМП. Отново се калкулира рискът по FRAX. При потвърден висок риск се обсъжда лечение.	При резултат, надвишаващ високия риск, може да се обсъди лечение.

Общи мероприятия

Движение и падания

Обездвижването е важна причина за костна загуба. Пълното обездвижване може да доведе до такава костна загуба за една седмица, каквато при обичайни условия възниква в продължение на една година. Физическите упражнения, особено тези „срещу силата на гравитацията", са неотменна част от общите грижи при остеопороза така, както физиотерапията и рехабилитацията са задължителна част от лечението след преживяна фрактура. Повишаването на мускулната сила води до няколко положителни ефекта – подобрява се координацията, съответно намалява се рискът от падания, намалява се костното разграждане и се стимулира костното формиране, като в резултат се съхранява костната маса. Намалената подвижност, причинена от фрактура или просто от липса на упражнения, води до недостатъчно използване на мускулите и слабо стимулиране на костното изграждане. Следователно, по-слабите мускули водят до „по-слаба кост".

Много проучвания доказват, че е възможно да се намали честотата на паданията. Според други проучвания това не би довело до значимо намаляване на риска за фрактури, дължащи се на остеопороза. В табл. 8 са изброени някои рискови фактори за падане.

Таблица 8. Рискови фактори за падане

Рискови фактори за падане
1. Временно и трайно обездвижване
2. Нарушена походка, нарушена координация
3. Нервно-мускулни и мускулно-скелетни увреждания
4. Възраст
5. Влошено зрение
6. Неврологични и сърдечно-съдови заболявания
7. Анамнеза за падания
8. Лекарства, влияещи върху координацията, съзнанието и други
9. Когнитивни нарушения

Хранене

Във всеки етап от живота приемът на калций, витамин D и белтъчини допринася за костното здраве и намалява риска от

остеопороза и фрактури. Препоръчва се калцият да се набавя с храната. Приемът на калций под формата на хранителна добавка трябва да се има предвид само при хората, при които не се постигат оптимални нива въпреки обогатеното хранене и при които рискът за остеопороза е висок. Препоръчва се всички мъже и жени над 50-годишна възраст да приемат с храната поне 1000 mg калций и 800 IU витамин D на ден. Обогатените с калций и витамин D хранителни продукти са приемлив вариант. Поради факта, че недостигът на витамин D, на калция и на белтъчини в организма на по-възрастните хора е много често явление, при тях се препоръчва към фармакологичното лечение за остеопороза допълнително да се приемат и хранителни добавки – калций в дневна доза от 500 до 1200 mg и витамин D от 400 до 800 IU дневно. В действителност всички пациенти, които приемат лечение за остеопороза, следва да си набавят поне 1000 mg калций, 800 IU витамин D и 1 g/kg телесно тегло протеини на ден. Освен че значително се намалява рискът от вторичен хиперпаратиреоидизъм, намалява се и рискът за фрактура на проксималния фемур, особено при възрастни хора, живеещи в старчески домове, при които недостигът на тези хранителни съставки е основен проблем.

Според някои проучвания приемът на витамин D самостоятелно, без калций, също може да намали риска от счупвания и от падане, но само в доза над 700 IU дневно. Ако цялата предвидена доза се прилага веднъж годишно, ефектът е по-скоро негативен – повишаване на риска от фрактури и падания. Интересен е резултатът от наскоро проведен метаанализ. Според него приемът на хранителни добавки, съдържащи само калций, без витамин D, води до повишаване на риска от миокарден инфаркт с около 30%. Обхванатите в метаанализа проучвания обаче не са имали като първостепенна цел изследването на сърдечно-съдовите ефекти на калциевите добавки, така че и резултатите не бива да се приемат безусловно.

С напредване на възрастта хората сами намаляват калорийния внос с храната, паралелно с по-малкия ежедневен разход на енергия. Ограничаването и на приема на белтъчини обаче може да бъде пагубно за правилното функциониране на редица системи, вкл. мускулно-скелетната. Достатъчният прием

на белтъчини има значение и във възстановителния период след преживяна фрактура. Установено е, че ако храненето преди бедрена фрактура е било пълноценно, много по-рядко настъпват усложнения като декубитални рани, тежка анемия, интеркурентни белодробни и бъбречни инфекции, следователно се скъсява и болничният престой.

Фармакотерапия

Най-използваните медикаменти за лечение на остеопорозата при постменопаузни жени в Европа са: бифосфонатите Alendronate, Ibandronate, Risedronate и Zoledronic acid; производните на паратиреоидния хормон; селективните естроген-рецепторни модулатори (SERMs), най-вече Raloxifene; Denosumab и Strontium ranelate. Доскоро широко се е прилагала и хормонозаместителната терапия (ХЗТ). Различните лекарства повлияват в различна степен риска от счупвания и нямат еднакъв ефект върху видовете фрактури. Всички изброени медикаменти намаляват риска от вертебрални фрактури, някои имат положителен ефект и върху невертебралните (табл. 9).

Таблица 9. Антифрактурна ефикасност на най-често използваните лекарства за лечение на постменопаузна остеопороза, когато са комбинирани с калций и витамин D (данни от рандомизирани проучвания)

	Ефект върху вертебрални фрактури		Ефект върху невертебрални фрактури	
	Остеопороза	Установена остеопороза (жени с предходна прешленна фрактура)	Остеопороза	Установена остеопороза (жени с предходна прешленна фрактура)
Alendronate	+	+	Няма доказателства	+ (вкл.бедрени)
Risedronate	+	+	Няма доказателства	+ (вкл.бедрени)
Ibandronate	Няма доказателства	+	Няма доказателства	+ след допълнителен анализ на данните
Zoledronic acid	+	+	Няма доказателства	+ при смесена група със/без вертебрални

				фрактури
ХЗТ	+	+	+	+ (вкл.бедрени)
Raloxifene	+	+	Няма доказателства	Няма доказателства
Teriparatide и PTH	Няма доказателства	+	Няма доказателства	+ (само за Teriparatide)
Strontium ranelate	+	+	+; + за бедрени фрактури след допълнителен анализ на данните (post hoc analysis)	
Denosumab	+	+ при смесена група със/без вертебрални фрактури	+ (вкл.бедрени)	+ при смесена група със/без вертебрални фрактури

Селективни естроген-рецепторни модулатори

Селективните естроген-рецепторни модулатори (SERMs) се свързват с естрогеновите рецептори и действат като негови агонисти или антагонисти, в зависимост от прицелната тъкан. Тяхната употреба във връзка с остеопорозата започва, след като се появяват данни, че Tamoxifen, естроген-рецепторен антагонист в млечните жлези, използван при рак на гърдата, действа като агонист в костта и намалява костната загуба при постменопаузни жени. Единственият широко използван представител от тази група е Raloxifene. Използва се за профилактика и лечение на остеопорозата. Той намалява риска от прешленни фрактури с 30-50% при постменопаузни жени с понижена костна маса и при жени с остеопороза, със или без предшестващи вертебрални фрактури (данни от проучването Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation – MORE). Той няма доказан ефект върху невертебралните фрактури. Може да се използва за профилактика на остеопорозата и ефектът му не зависи от риска, изчислен по FRAX. Чести странични ефекти на Raloxifene са горещите вълни и крампите на долните крайници, рядък, но сериозен страничен ефект е повишеният риск от дълбоки венозни тромбози. Сърдечно-съдовият профил на медикамента е благоприятен, а допълнителен положителен ефект е намаляването на честотата на инвазивния рак на гърдата (с около 60%). Bazedoxifene е друг представител на групата, одобрен за употреба в Европа, но наличен само в Испания и Германия. Различава се от

Raloxifene по това, че ефектът му се проявява при рискови пациенти – зависи от изчисления риск по FRAX.

Бифосфонати

Бифосфонатите проявяват висок афинитет към костния апатит както in vivo, така и in vitro, и това е основата на клиничната им употреба. Те потискат костната резорбция, намаляват активността на остеокластите и стимулират тяхната апоптоза. Отделните представители от групата в различна степен потискат костната резорбция и затова се прилагат в различни дози. Бионаличността им след орален прием е под 1% и се влияе от приема на храна, калций, желязо, кафе, чай и сок от цитрусови плодове. Те имат много кратък плазмен полуживот. В костите се отлага близо 50% от приетото лекарство, където полуживотът му на действие е дълъг, а останалите 50% се отделят с урината.

В света най-използваните представители от групата са Alendronate 70 mg еднократно седмично и Risedronate 35 mg еднократно седмично. Според резултатите от проучването Fracture Intervention study полезното действие на Alendronate спрямо вертебралните и невертебралните фрактури (китка, бедро) се проявява най-вече при жени, които вече имат прешленни фрактури и при жени с КМП по-ниска от -2,5 SD. Risedronate по подобен начин намалява риска от вертебрални фрактури с 40-50%, а от невертебрални – с 30-36%. Отново това се отнася само за жените, които вече имат прешленни фрактури. Ibandronate 2,5 mg дневно намалява риска от вертебрални фрактури с 50-60%, докато този за невертебрални фрактури се намалява само ако изходният T-score е бил под -3 SD. Пероралният вариант на медикамента за еднократно месечно приложение в доза 150 mg и интравенозният вариант от 3 mg, който се прилага през 3 месеца, имат съизмерим ефект в намаляването на вертебралните фрактури, сравнени с таблетната форма за ежедневно приложение. Золедроновата киселина (Zoledronic acid) се прилага като венозна инфузия веднъж годишно. Във фаза III на клинично изпитване, медикаментът показва значим ефект. На 7700 постменопаузни жени са прилагани венозни инфузии с по 5 mg годишно. На третата година рискът от прешленни фрактури е намален със 70%, а на бедрените – с 40%, сравнено с плацебо.

Профилът на безопасност на бифосфонатите като цяло е благоприятен. Някои странични ефекти при употребата на пероралните продукти са леки гастроинтестинални смущения и рядко – езофагит. Интравенозните форми могат да провокират изявата на преходна острофазова реакция, характеризираща се с фебрилитет и болки в костите и мускулите. Тя преминава постепенно в хода на следващите апликации. Някои редки странични ефекти, за които данните са все още противоречиви, са: остеонекроза на челюстта, провокиране на предсърдно мъждене, рак на хранопровода (при курс на лечение над 5 години), атипични субтрохантерни фрактури на феморалната кост.

Производни на паратиреоидния хормон

Повишената ендогенна продукция на паратиреоидния хормон (PTH), каквато се наблюдава при първичен и вторичен хиперпаратиреоидизъм, има вреден ефект върху скелета, особено върху кортикалната кост. Интермитентното приложение на PTH обаче под формата на дневна подкожна инжекция води до повишаване на броя и активността на остеобластите, увеличаване на костната маса и по-качествено изграждане на трабекуларната и на кортикалната костна тъкан. При лечението на остеопорозата приложение намират интактната молекула на паратхормона (аминокиселини 1-84) и 1-34 N-терминалният фрагмент (Teriparatide). Teriparatide в дози 20 µg и 40 µg е еквивалентен съответно на 80 µg и 160 µg 1-84 PTH, т.е. 25% от дозата на 1-84 PTH. Препоръчваните дневни дози при лечение на постменопаузна остеопороза за Teriparatide са 20 µg подкожно, а за 1-84 PTH – 100 µg подкожно. Проучванията с пептидите на PTH са с продължителност до 24 месеца, така че и *лечението с тях трябва да е с продължителност до 2 години*. Това, което отличава Teriparatide, е, че той показва ефективност по отношение както на вертебралните, така и на невертебралните фрактури, а положителните ефекти от приложението му се наблюдават до 30 месеца след спиране на лечението.

Някои странични ефекти на тази фармакологична група са гадене, болка в крайниците, главоболие и замаяност. След инжектиране и двата продукта могат да доведат до временно покачване на серумното ниво на калция при пациенти с

нормокалциемия. Пиково ниво на калция се забелязва на 4-6-ия час след инжектирането; той се нормализира до 16-24-тия час. Тези промени са незначителни и поради това не се препоръчва рутинното проследяване на серумния калций при провеждане на лечение с Teriparatide или 1-84 PTH. Наблюдава се лекостепенно повишаване на уринната екскреция на калция, което следва да се вземе под внимание при пациенти с уролитиаза. Има единични съобщения за преходна ортостатична хипотония, отминаваща за минути до часове.

Противопоказания за приложението на тази група медикаменти са: повишен костен търновър, например при хиперпаратиреоидизъм, хиперкалциемия, неуточнено повишение на алкалната фосфатаза, костни тумори, костни метастази, лъчетерапия, тежка бъбречна недостатъчност и др.

Стронциев ранелат

В проучванията с продължителност 5 години стронциевият ранелат, показва ефективност по отношение на вертебралните и невертебралните фрактури при голяма група пациенти с остеопения и с остеопороза, със или без предшестващи прешленни фрактури. Механизмът му на действие не е напълно изяснен. Полезното му действие не зависи от калкулирания 10-годишен риск по FRAX. Има данни от десетгодишно проучване, които показват продължаващ антифрактурен ефект на стронциевия ранелат. Има ефективност, сравнима с тази на оралните бифосфонати.

Стронциевият ранелат се приема веднъж дневно (саше 2 g) между храненията, тъй като усвояването му се влошава, ако се приема с храна, особено мляко и млечни продукти. Най-добре е да се приема преди лягане, поне 2 часа след вечеря. Не се налага промяна на дозата при лека и умерена бъбречна недостатъчност и при възрастни хора. Употребата му трябва да се спре при тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Страничните ефекти, свързани с медикамента, са гадене и диария. Те са леко изразени и преминават в хода на лечението, обикновено към третия месец. Има данни за повишена честота на венозния тромбоемболизъм при употребата му. Въпреки че засега не е намерена причинно-следствена връзка, стронциевият ранелат е противопоказан при пациенти с анамнеза за тромбофлебит и лечението трябва да се спре при всички пациенти с висок риск от венозен тромбоемболизъм, например при продължително

залежаване. След широкото му навлизане на пазара се появяват единични съобщения от пациенти (< 20 за 570 000 пациентогодини) за лекарствена реакция, причинена от стронциевия ранелат, изразяваща се в еозинофилия, обрив и системни прояви (фебрилитет, лимфоаденомегалия, органно засягане). Все още не е доказано, че тези прояви действително се дължат на медикамента, но въпреки това употребата му и приемът на всякакви други лекарства трябва да се спре веднага след появата на подобни симптоми, например кожни ерупции до 2 месеца след започване на лечението.

Denosumab

Denosumab е човешко антитяло, което инхибира RANK лиганда и потиска диференциацията, активирането и преживяването на остеокласите. Ефективността на Denosumab в доза 60 mg подкожно на всеки 6 месеца е доказана в 3-годишно проучване, в което се отчита намаление на прешлените фрактури с 68%, на невертебралните – с 20% и на бедрените – с 40%. След приключване на първите три години от проучването приемът на Denosumab продължава още 2 години и в същото време започва приемът му от плацебо-групата. И в двете групи честотата на фрактурите намалява с всяка година и се отчита допълнително повишаване на КМП в групата, която вече 3 години е приемала лечение. Честотата на страничните ефекти на медикамента не се повишава при по-продължителна употреба.

Последователност на приложение на медикаментите

След като е проведено лечение с аналог на PTH (с кост-изграждащо действие), подходящо е следващият медикамент да потиска костната резорбция, например бифосфонат или SERM. След продължително лечение с бифосфонат особено ако костният обмен е дълбоко потиснат, продължаването с бифосфонат, PTH, Denosumab или стронциев ранелат няма да има очаквания ефект или той ще се прояви в по-късен момент.

Други групи медикаменти

Други медикаменти, прилагани при жени с постменопаузна остеопороза, са калцитонин (форми за инжекционно и назално приложение), хормонозаместителната терапия, Etidronate, Clodronate, Alfacalcidol (синтетичен аналог на метаболита на витамин

D – калцитриол). Това са медикаменти от втора и трета линия, някои от които с твърде слаб или краткотраен антифрактурен ефект, други – с небалансирано съотношение полза-риск.

Проследяване на ефекта от лечението

Проследяване с DXA

Проследяването с DXA скоро след започване на лечение с антирезорбтивни медикаменти (бифосфонати, Raloxifene) има твърде малка стойност и не може да послужи като ориентир за ефекта от лечението. Когато лечението се провежда с медикаменти, които стимулират костното изграждане (аналози на PTH, стронциев ранелат), по-скорошното проследяване с DXA би имало по-голям смисъл. Това се отнася най-вече за стронциевия ранелат, за който има данни, че между антифрактурната му ефикасност и повишаването на КМП, отчетено с DXA, има значима корелация. За всички останали групи медикаменти подобна зависимост няма или тя е слаба. Много медикаменти от първа линия, с доказан антифрактурен ефект, проявяват този свой ефект, без това да е съпроводено с пропорционално нарастване на КМП.

Най-общо, ако с лекарствата, инхибиращи костната резорбция, се постига нарастване на КМП с около 2% годишно, а между две измервания на КМП с един и същ апарат допустимата грешка е от 1-2%, то реалният интервал на проследяване, който ще бъде наистина информативен, е 5 години. Ако лечението се провежда с аналози на PTH или със стронциев ранелат, би могъл да се обсъди и по-кратък интервал на проследяване.

Проследяване чрез измерване на маркери на костния обмен

През последните 20 години са разработени няколко биохимични маркера, които отразяват степента на костно изграждане и костно разграждане. Повечето лабораторни методики са имунологични и се основават на свързването на компонентите на костния матрикс със специфични антитела. Това свързване се осъществява, когато компонент на костния матрикс, като колаген тип I, навлезе в кръвообращението по време на костно формиране или разрушаване. Други лабораторни методи отчитат ензимната активност на остеобластите (костна алкална

фосфатаза) или на остеокластите (тартарат-резистентна кисела фосфатаза). Най-информативни маркери при проследяване на пациентите с остеопороза са procollagen I N-terminal extension peptide (P1NP), който отразява костното формиране, и серумното ниво на бета-изомеризирани С-терминални телопептиди – β-Cross Laps, маркер за костна резорбция.

Промените в нивата на тези маркери настъпват много по-бързо, отколкото промените в КМП, измерена с DXA. Първото проследяване след започване на лечението трябва да бъде след *3-6 месеца, когато резултатите най-ясно ще отразяват ефекта на медикамента.* Бързият спад на маркерите на костния обмен има и известно предсказващо значение за успеха на започнатото антирезорбтивно лечение (с бифосфонат или с Raloxifene). Освен че е предиктор на бъдещо нарастване на КМП, спадът на костните маркери скоро след започване на лечение с антирезорбтивен препарат предсказва и клиничен ефект – намаляване както на вертебралните, така и на невертебралните фрактури в хода на лечението.

Когато лечението се провежда със стронциев ранелат, нивата на костните маркери слабо се променят и те не могат да бъдат ориентир за ефекта от лечението.

М. Ванкова

СУПЛЕМЕНТАЦИЯ С ВИТАМИН D ПРИ ХОРА В СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ И ПОСТМЕНОПАУЗНИ ЖЕНИ – ОБНОВЕНИ ПРЕЗ 2012 ГОД. ПРЕПОРЪКИ НА ЕВРОПЕЙСКОТО ДРУЖЕСТВО ЗА КЛИНИЧНИ И ИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ НА ОСТЕОПОРОЗАТА И ОСТЕОАРТРИТА ОТ 2008 ГОДИНА

R i z z o l i , R. 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., **29**, 2013, № 4, 305-313.