

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ОСТЕОПОРОЗА - ДИЈАГНОЗА И ФАРМАКОТЕРАПИЈА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при остеопороза - дијагноза и фармакотерапија.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при остеопороза - дијагноза и фармакотерапија е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при остеопороза - дијагноза и фармакотерапија по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Со денот на влегувањето во сила на ова упатство престанува да важи Упатството за практикување на медицина заснована на докази при остеопороза: дијагноза и фармакотерапија („Службен весник на Република Македонија“ бр. 49/14).

Член 5

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2376/1
27 февруари 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ОСТЕОПОРОЗА: ДИЈАГНОЗА И ФАРМАКОТЕРАПИЈА

EBM Guidelines
18.1.2014

- Основни податоци
- Дефиниција
- Превенција
- Мерење на коскен дензитет
- Лабораториски испитувања при сомнение за остеопороза
- Третман на остеопороза
- Следење
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Цел на превенцијата и третманот на остеопорозата е да се превенираат фрактури,
- Во превенцијата на остеопорозата на ниво на популацијата најважно е да се осигури доволен внес на калциум и витамин Д и да се советуваат соодветни навики за физичка активност, како и да се прекине пушењето
- Дијагнозата на остеопорозата е одговорност на примарната здравствена заштита.
- Мерење на густината на коскена маса треба да се врши кај ризични групи, Види Табела 1. Општ, не-таргетиран DXA скрининг не е индициран (ннд-В). Мерењето на коскената густина таргетирана кај лица со зголемен ризик е кост-ефективно и треба да биде дел од јавната здравствена грижа.
- Третманот мора да е корисен за оние пациенти кои веќе имаат историја за ниско-енергетска фрактура, вообичаено после паѓање на рамно. Пациентите кои имале ваква фрактура треба да се упатат на мерење на коскената густина или директно на третман. Тие имаат 2-4 пати поголем ризик од фрактура.
- Причините за секундарна остеопороза треба да се идентификуваат и третираат (хиперпаратироидизам, хипертироидизам, Кушингова болест, хипогонадизам, уремија, целијачна болест, иелома, глюкокортикоидна терапија, ревматоиден артритис).
- Бисфосфонатите се лекови од прва линија во превенцијата и третманот на остеопорозата. Естрогенската терапија се спроведува и при превенција и третман на остеопороза кај жени со постменопаузални симптоми кои бараат третман и кои немаат артериска болест.
- Успехот на фармаколошката терапија се проценува со мерење на коскената густина и, на ниво на популацијата, со намалување на компликациите.

Табела 1. Состојби за мерење на коскена маса (густина)

1	Анамнеза за ниско-енергетска фрактура (добиена со пад од исто ниво или надолу од мала висина).
2	Пациентот е жена со возраст над 65 години, и која има ризик фактори <ul style="list-style-type: none"> • Фрактура на колк кај мајката • Седентарен начин на живот, продолжена имобилизација (како после мозочен удар) • Тешко пушење • Низок внес на калциум • Слаби пациенти

3	<p>Пациентот има други заболувања и фактори кои доведуваат до зголемен ризик за остеопороза, како:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Менопауза пред 45 годишна возраст без естрогенска терапија • Продолжена аменореја • Долготрајна (> 3 месеци) глукокортикоидна терапија • Примарен хиперпаратироидизам • Недостаток на витамин Д • Трансплантација на органи • Хронична бубрежна инсуфициенција • Кушингова болест • Гастроинтестинални болести; целијакија, улцеративен колитис, Кронева болест, состојба по гастректомија, тешка интолеранција на лактоза кај пациенти кои не користат додатоци на калциум • Хронично заболување на црниот дроб • Ревматоиден артритис и други поврзани болести • Мозочен удар • Лекови: фентоин, карбамазепин, тироксин во високи дози кај карцином на тироидеа, долготрајна терапија со хепарин, ароматаза инхибитори кај карцином на дојка • Хируршка или медикаментозна кастрација кај пациенти со канцер на простата
4	Сомневање за остеопороза на база на Ртг снимки (промени на пршлени или впечаток за намалена концентрација на калциум).
5	Губење на висина повеќе од 5 cm, торакална кифоза

ДЕФИНИЦИЈА

- **Остеопорозата** е дефинирана како состојба каде намалената јачина на коската ја предиспонира за фрактура. Јачината на коската зависи и од количината на коска (густина) и од нејзиниот квалитет. Историја за фрактури сугерира лош квалитет на коската.
 - Најчести се фрактурите на горен фемур (врат и трохантери), зглобови и торакални пршлени.
 - Остеопорозата е тешка кога остеопоротичната коскена густина е асоцирана со една или неколку остеопоротични фрактури.
- **Остеомалација** е нарушување на минерализацијата на коскениот матрикс. Повремено овие две нарушувања, остеомалација и остеопороза заедно се појавуваат.
- **Кај остеопенијата**, коскената густина е само лесно намалена ($-2.5 < Tscore \leq -1$).

ПРЕВЕНЦИЈА

- **Калциумот** треба да се користи во исхраната во доволни количини а кај ризичните групи од 1–1.5 g/ден (ннд- А).
- Препораките за дневен внес на калциум и витамин Д(Види Табела 2 и член 1),
 - Четири чаши на обесмастено млеко содржи 1 g на калциум; истата количина ја има во 100 g сирење.
 - Доволна количина на калциум треба да се прима во тек на растот и развојот на коските.
 - Количината на калциум во калциумските препарати варира; поголемите дози од препорачаните не се корисни во превенција и третман.
- Најважен извор на витамин Д се рибата и додатоците во исхраната кои содржат витамин Д.
 - Луѓето со возраст над 60 год., се на ризик за неадекватен внес на витамин Д. Субституција со витамин Д (800 IU дневно) е корисно и докажано дека за превенција на фрактури кај мажи и жени (ннд-А). На сите индивидуи од оваа група им се препорачува да земаат витамин Д за време на темните сезони од годината (без доволно сончева светлина), а оние кои поминуваат малку време надвор од дома, треба да го земаат преку целата година.
 - Витамин Д, исто така, намалува паѓање кај постари лица (ннд-А), со подобрување на мускулната снага. Кај постари, ефектот на сончева светлина е незначителен.

- Супституција со витамин Д и калциум се препорачува кај пациенти на долготраен кортикостероиден третман (ннд- В). Кај нив често е потребен третман со бисфосфонати.
- Серумска концентрација на 25ОН-Д витамин кој го рефлектира просечниот статус на витамин Д, варира во зависност изложувањето на сончева светлина. Концентрации помали од 40 pmol/l сугерираат дефицит, а помали од 20 pmol/l се тежок дефицит. Целна вредност е околу 50 до 80 pmol/l.
- Трансформацијата на витамин Д во биолошки активен калцитриол се случува во бубрезите и може да биде намалена при бубрежно заболување, а исто така и кај постари.
- Дефицит на витамин Д и калциум предизвикува секундарен хиперпаратироидизам.
- **Физичката активност** е ефикасна превентивна мерка за остеопороза (ннд- А)
 - Половина час пешачење или друга физичка активност која го оптеретува скелетот (аеробна) три пати неделно е едоволно.
 - Физичката активност е неопходна во детството и адолесценцијата кога коските растат, но таа е корисна и во сите возрасни групи.
 - Лежење (имобилизација) води до брз минерален губиток на коската.
- Потребно е да се размислува за превентивен третман за остеопороза кај пациенти на долготрајна гликокортикоидна терапија (ннд-А) како додаток на базичната терапија (калциум и витамин Д) (ннд-В). Кај пациенти на гликокортикоиди, се препорачува фармаколошка превенција на остеопорозата кога скоровите за густина на коската се на ниво на остеопенија, ако дозата на преднизолон надмине 5mg/дневно и планираното траење на третманот треба да биде најмалку 3 месеци.
- **Хормонска заместителна терапија кај постменопаузални жени**
 - **Оваа терапија** се користи за третман на постменопаузални симптоми и е корисен за превенција на остеопороза (ннд-В), особено за време на првите 10 години. Дури и после периодот за кој се знае дека хормонската заместителна терапија има корисен ефект, таа ја намалува стапката на вертебрални фрактури. Кај пациенти помлади од 75-80 години веројатно има намалување на појавата на фрактури на прксималниот фемур.
 - Сепак, поради ризикот за карцином на дојка и тромбоемболија, ХЗТ не е индицирана за превенција или третман на остеопороза кај жени на кои не им треба ХЗТ за постменопаузалните симптоми.
 - Ралоксифен има ефект на коските сличен на естрогените (ннд-А), но нема ефект на матката или дојките. Покажано е дека го намалува ризикот за карцином на дојка.

Табела 2. Препорачан внес на калциум и витамин Д (Северна температурна клима)

Возраст и услови на живот	Калциум, mg	Витамин Д, IU
1. 40 IU = 1 µg		
2. Зголемување на внесот на калциум од 500–1000 mg на ден може да има некој ефект на превенција на остеопороза кај жени.		
Растење	900	300
21–60 години	800	300
> 60 години	800 ²⁾	400
Бременост и доење	900	400

МЕРЕЊЕ НА КОСКЕН ДЕНЗИТЕТ

- Рана дијагноза на остеопороза, пред да се појави фрактура, е можна со **мерење на коскениот густина**. Препорачани методи се базираат на ниско-зрачна (x-ray) радијација (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DXA), при што се мери коскениот дензитет на горниот фемурот и лумбален рбет.
 - Резултатите се споредуваат со коскениот дензитет кај здрави особи 20–40-годишна возраст (максимална вредност, T score).
 - Испитувањето се смета за сигнификантно за остеопороза доколку коскениот дензитет е помал од 2.5 SD (ца. 25%) или повеќе од максималните вредности (T score ≤ - 2.5).

Намалените вредности на коскениот дензитет се независен **ризик фактор за фрактури (ннд-А)**. Намалување од 1 SD (остеопенија) мерена на вратот на фемурот го зголемува за два пати ризикот за фрактури (ннд- В). Види Табела 3.

- Остеопорозата се смета за тешка, доколку коскениот дензитет е за 2.5 SD или повеќе, под максималната вредност и пациентот има компликации од фрактура предизвикана од остеопороза.
- DXA скен на лумбалниот рбет е сигурен кај млади и средовечни индивидуи кои немаат промени кои би интерферирале со испитувањето. Со напредната возраст доаѓа до промени како калцификации на аортата, остеофити, дегенерација на зглобните фасции, остеопоротични фрактури и губиток на интервертебралните зглобни простори што интерферира со мерењето на коскената густина на прешленските тела. Низок DXA скор кај постари лица е сигурен, но лица со нормален скор може да имаат тешка остеопороза како резултат на овие извори на грешка.
- Кај нејасни случаи, нативна рентгенска слика на грбот може да ги открие изворите на грешка. СТ скен ќе ја открие анатомијата на прешлените кога има сомнение за канцер.
 - DXA скен на колковите не ги повлекува значајните извори на грешка; затоа DXA скен на проксималниот фемур е подобар за процена на остеопорозата на колкот кај постари лица.
- Дозата на радијација од DXA е мала и зависи од опремата, а одговара на природната околна радијација од највеќе две недели. Дозата е многу помала од радиографија на истата регија.
- Мерењето на периферната коскена густина на калканеусот (P-DXA) предвидела фрактури во студии на популационо ниво, но тешко е да се примени резултатот на индивидуално ниво, и овие мерења не се препорачуваат.
- **Мерење со ултразвук (ннд-С)** на калканеусот (QUS) е брза и нерадијациона метода за скрининг. Не е мерење на дензитет и не ја заменува DEXA техниката. Ултразвукот мери и други фактори кои имаат влијание врз евалуација на ризикот за фрактури.
- Квантитативен СТ скен може да ја мери актуелната волуметриска густина на коската и не само ареалната густина која се мери со DXA. Сепак за сега неговата употреба е лимитирана само за истражувачки цели.

Табела 3. Дијагностички критериуми за остеопороза по работната Група на СЗО. Резултатите се базирани на голема група на пациенти-бели жени собрани од компаниите кои произведуваат апарати за остеопороза.

Класификација	Критериум
Нормално	Коскена маса/минерален дензитет (БМД) кореспондира со просечниот коскен дензитет кај здрави особи од 20–40 год. (врв на коскен дензитет) ± 1 SD
Ниска коскена маса, остепенија	<ul style="list-style-type: none"> • БМД е 1–2.5 SD пониска од врвот на коскениот дензитет
Остеопороза	<ul style="list-style-type: none"> • БМД е 2.5 SD или повеќе пониска од врвот на коскен дензитет
Тешка остеопороза	Покрај горенаведеното, пациентот има една или повеќе фрактури предизвикани од остеопороза.

Индикации за мерење на коскен дензитет

- Мерењето на коскен дензитет треба да се прави на ризичните групи кои ќе имаат корист од третманот; види табела 1.
- Пациенти со ниско-енергетски фрактури
 - Кај пациенти кои имаат вертебрална фрактура или фрактура на колк, фармакотерапијата за остеопороза може да започне без претходно мерење на коскената густина со исклучување на канцер и секундарни причини за остеопороза.
- Жени над 65 години, особено ако имаат ризик фактори за остеопороза (види табела 1)

- Пациенти на долготрајна (>3 месеци) терапија со гликокортикоиди или кои примаат повторувани терапии со орални гликокортикоиди.
- FRAX индекс може да се користи за процена на остеопоротичен фрактурен ризик и потребата за лекови.

Скрининг за коскена густина

- Неселектирани скрининзи за коскена густина не се сметаат за научно оправдани (ннд-В).
- Мерење на коскената густина се прави со цел да се евалуира индивидуалниот ризик за фрактура кај пациенти со еден или повеќе ризик фактори кога се размислува за продолжен третман. Истиот апарат кој е користен за дијагноза, треба да се користи за следење.

ЛАБОРАТОРИСКИ ИСПИТУВАЊА ПРИ СОМНЕНИЕ ЗА ОСТЕОПОРОЗА

- Сегашните лабораториски тестови не се доволни за дијагноза на примарна остеопороза. Тестовите се однесуваат за секундарна остеопороза, остеомалација и други причини на болка во коската. Лабораториските испитувања може да се користат за мониторирање на ефикасноста на препорачаната терапија. Остеопороза најчесто е секундарна кај мажи и пременопаузални жени и потребна е консултација со специјалист.
- Примарни лабораториски испитувања (откако ќе се постави дијагноза на остеопороза)
 - Седиментација, крвна слика, серумски калциум, 24 -часовна калциурија, серумска алкална фосфатаза, кај мажи тестостерон.
 - Во за висност од состојбата, TSH, 1.5 mg dexamethasone супресивен тест, серумска и уринарна протеинска електрофореза, транслутамиски антитела, 25-ОН витамин Д.
- Кај болни и постари луѓе, ниски вредности на серумски калциум често се асоцирани со ниски серумски албумини, во кој случај се пресметува тотален серумски калциум прилагоден према албумините или се одредува јонизиран калциум.
- Ниски и нормални вредности на серумски калциум во комбинација со ниски вредности на серумската фосфатаза може да бидат предизвикани од малапсорпција и остеомалација. Серумската алкална фосфатаза од коските може да биде покачена и серумскиот паратхормон исто така.
- Ниско или нормално ниво на серумскиот калциум во комбинација со многу ниско ниво на серумски фосфти укажува на малапсорпција или остеомалација. Серумската алкална фосфатаза од коските во овие услови е покачена и паратхормонот е секундарно покачен, Вкупното ниво на серумската алкална фосфатаза не е корисна за дијагноза на примарна остеопороза.
- Лабораториските тестови за детекција на секундарна остеопороза се бираат на база на историја на болести и клинички испитувања (хипертироидизам, хиперпаратироидизам, недостаток на витамин Д, Кушингова болест, уремија, целијакија, интолеранција на лактоза, миелом, ревматоиден артритис, можна хормонска терапија за карцином на простата).
- Доколку е суспектен примарен хиперпаратироидизам
 - Серумскиот паратхормон и серумскиот калциум се зголемени, серумскиот креатинин и албумин се нормални. Секундарно покачување на серумскиот паратхормон е често кај целијакија и недостаток на витамин Д и калциум, како и кај бубрежна слабост и бубрежна хиперкалциурија.
- Доколку е суспектен недостаток на витамин Д
 - Серумскиот 25-ОН витамин Д е низок. Серумската алкална фосфатаза е зголемена, серумскиот калциум е намален или близу нормален, 24ч калциурија е намалена, серумскиот паратхормон може да биде покачен секундарно.
 - Недостатокот на витамин Д е чест кај постари пациенти за време на зимскиот период и причина за благо покачување на серумската алкална фосфатаза.
 - Концентрациите на серумскиот 25-ОН витамин Д зависат од годишното време и изложувањето на сонце кај млади индивидуи, додека ефектот на сочевите зраци кај постари не е значаен. Концентрации под 40 pmol/l сугерираат дефицит. Целно ниво за

серумски 25-ОН витамин Д е преку 40-50 nmol/l; во Америка за целното ниво се смета преку 80 nmol/l.

- Недостатокот на витамин Д, предизвикува рахитис кај деца, и остеомаластија кај возрасни.
- Биохемиски маркери на коскениот метаболизам
 - Маркерите ја мерат или ресорпцијата или формацијата на коските.
 - Во клиничката пракса, најважната индикација за користење маркери е следење на ефикасноста на третманот наменет за превенција на коскената ресорпција.
 - Најчесто користени маркери се серумски PINP кој мери формација на коската и уринарен INTP (NTx) и серум тартрат резистентна кисела фосфатаза (TRAP) која мери ресорпција на коски. Серумскиот PINP може да се користи за следење на терапија наменета за коскена формација.
 - Во клинички студии за антиостеопоротични лекови, намалувањето на концентрацијата на биохемиските маркери на коскениот метаболизам предвидуваат превенција на фрактура подобро од промените во коскената минерална густина во текот на третманот.
 - Одредување на маркерите може да се користи ако решението за започнување на терапија е направено само врз основа на едно мерење на густината. Зголемена концентрација подржува започнување на терапија.
- Рендгенграфија
 - Интерпретацијата на умерена остеоопороза е тешка и укажува само на можност за постоење на оваа состојба. Вертебралните фрактури дијагностицирани со рендгенграфија неможе да се интерпретираат дека се резултат на остеоопороза додека не се исклучат останатите можни заболувања.
 - Остеопоротични вертебрални фрактури се важна индикација за антиостеопоротична медикација. Поради тоа општо е прифатено да се направи рендгенграфија на рбетот (латерална пројекција е доволна) кога се донесува клиничко решение за третман на остеоопороза.

ТРЕТМАН НА ОСТЕОПОРОЗА

Промени во стилот на живот

- Основниот третман на остеоопорозата е доволен внес на калциум и витамин Д, физичка активност и избегнување на пушењето.

Фармаколошка терапија

Позадина при донесување решение за третман

- Намалување на коскената минерална густина (BMD) за една стандардна девијација го зголемува ризикот за фрактури два до три пати.
- Историја за фрактури предвидува нова фрактура независно од коскената густина. Ова е покажано кај пациенти со претходни фрактури на рбетот, рачниот зглоб или колкот. Ризикот од нови фрактури особено се зголемува брзо после првата фрактура. Една од пет пост-менопаузални жени имаат новаат вертебрална фрактура во првата година после првата ваква фрактура.
- Возраста е независен ризик фактор за скршеница на коска, кој не зависи од BMD. Ризикот за фрактура се дуплира секои десет години од возраста.
- Третманот на рбетната остеоопороза е повеќе исплатлив (помал број пациенти треба да се третираат за да се превенира една нова вертебрална скршеница) кога се цели кон пациенти со историја за вертебрална скршеница споредено со иние кои имаат само ниска BMD. Ниска BMD како таква не значи дека третманот на остеоопорозата ќе биде исплатлив.
- Во клинички студии, превенцијата на фрактурите на колкот била успешна кај пациенти само со ниска BMD, Исплатливоста на третманот се подобрила кога третманот ги целел

оние пациенти кои биле доволно стари, имале ниска BMD и историја за фрактури. За медикаментозен третман треба да се размислува само кај индивидуи кои се движат независно.

Табела 4. 10-годишна веројатност за фрактура на колк (%) кај Шведски мажи и жени со T score на феморалниот врат ≤ -2.5 (Kanis JA et al. Osteoporos Int 2005;16:581-9 2)

Возраст	Мажи	Жени
50	5.1	2.9
60	6.0	7.8
70	14.3	18.3
80	24.3	27.9

Индикации за медикаментозна терапија

- Покрај основниот третман, медикаментозната терапија за остеопороза се започнува ако пациентот има остеопоротична фрактура. Види табела 5.
- Кај пациентите со вертебрална фрактура или фрактура на колк, медикаментозната терапија може да започне без коскена денситометрија после исклучување на канцер и други причини за секундарна остеопороза.
- Кај пациенти со други фрактури (рачен зглоб или надлактица), остеопорозата се потврдува со коскена денситометрија пред почетокот на терапијата.
- Кога треба да се донесе решение за медикаментозна терапија во состојба кога единствен наод е BMD вредност која индицира остеопороза (T-score $\leq -2.5SD$) фактори кои треба да се разгледаат се тежината на остеопорозата спрема BMD мерењето, возраста на пациентот (напредната возраст фаворизира третман), семејна историја за остеопороза, општата состојба на пациентот, коморбидитетите и лекарствата кои ги зема, специјално гликокортикоиден третман).
- Кај пациенти кои немаат историја за фрактури и немаат ризик фактори или семејна историја за остеопороза, се препорачува да се одложи BMD мерењето до возраст од 65-70 за да се избегне ниска исплатливост. До тогаш, возраста станува ризик фактор.

Табела 5. Превенција и третман на остеопороза.

Интервенција	Имплементација
Превенција и основна терапија	<ul style="list-style-type: none"> • Доволен внес на калциум и витамин Д • Редовна физичка активност • Избегнување на пушење
Фармакотерапија	
Бифосфонати	<ul style="list-style-type: none"> • Alendronate 70 mg еднаш неделно наутро пола час пред појадок со доволно вода; пациентот мора да остане во исправена состојба половина час пред појадокот • Risedronate 35 mg еднаш неделно наутро исто како алендронатот • Ibandronate 150 mg еднаш месечно наутро исто со алендронатот, или 3 mg со интравенска инјекција секои 3 месеци • Zoledronic acid 5 mg со интравенска инјекција еднаш годишно
Denosumab	60 mg со субкутана инјекција секои 6 месеци
Strontium ranelate	2 g дневно орално 2 часа после оброк, пожелно непосредно пред спиење
Teriparatide	20 µg еднаш дневно со субкутана инјекција за максимум од 24 месеци
PTH (1-84)	100 µg со субкутана инјекција еднаш дневно за максимум од 24 месеци
Калцитонин	<ul style="list-style-type: none"> • 200 IU дневно интраназално: помала доза е доволна за намалување на болка

Естрогени	<ul style="list-style-type: none"> • Орален естрадиол 1–2 мг/дневно или трансдермална лепенка која отпушта 25-50 µг на естрадиол /ден или 0.5–1.5 мг на естрадиол гел еднаш дневно на кожата. • Континуиран или цикличен прогестин се додава во зависност од менопаузалниот статус; прогестинот е неопходен ако пациентката имала хистеректомија
Raloxifene	60 mg орално еднаш на ден
Tibolone	2.5 mg орално еднаш дневно
Тестостерон (само кај мажи)	<ul style="list-style-type: none"> • Зависи од подготовката, или 250 mg тестостерон естри интрамускуларно на 2–4 недели или testosterone undecanoate 1000 mg секои 10-14 недели интрамускуларно • 5 mg на тестостерон гел (содржи 50 mg тестостерон) на кожа еднаш дневно

Комитетот на Европската медицинска агенција (ЕМА) за проценка на фармако-обсерваторен ризик (ПРАЦ) во јануари 2014 препорача стопирање на употребата на стронциум ранелат како резултат на неочекуваните кардиоваскуларни и тромбемболиски евенти. Конечната одлука на оваа тема се чека од Комитетот за хумана употреба на медицински продукти ([CHMP](#)).

Индикации за користење

- Лековите за кое е покажано дека превенираат радиолошки или клинички вертебрални фрактури се погодни за третман на остеопороза на рбетот, како естрогени, тиболон, алендронат (ннд-А), ибандронат, ризедронат (ннд-В), золендронична киселина (ннд-А), деносуаб, ралоксифен (ннд-А), калцитонин (ннд-С), стронциум ранелат (ннд-В), и паратиroidниот хормон терипаратид (ннд-А) и РТН 1-84.
- Лековите за кои е покажано дека превенираат екстравертебрални фрактури се погодни за третман на остеопороза на проксималниот фемур, како естрогени, алендронат (ннд-А), ризедронат (ннд-В), золендронична киселина (ннд-А), деносуаб и стронциум ранелат (ннд-В).
- Тестостеронот може да се дава за третман на машки хипогонадизам.

Бифосфонати

- Лекови од прва линија за третман а остеопороза.
- Се препишуваат во профилактични цели за пациенти со висок ризик кои започнуваат со долготрајна гликокортикоидна терапија или терапија со гликокортикоиди во големи дози .
- Контраиндикациите се хипокалцемија, напредната бубрежна слабост (GFR < 35ml/мин), езофагеални абнормалности или други фактори (како стриктури или ахалазија) кои го успоруваат празнењето на езофагусот, како и невозможност да се стои во исправена позиција 30 минути.
- Золендроничната киселина добро одговара за пациенти со фрактура на колкот кај кои не одговара друг третман, оралната апсорпција е несигурна или третманот не одговара поради лоша комплијанса.
 - Золендроничната киселина се дава еднаш годишно во доза од 5mg како кратка интравенска инфузија.
 - Кај пациенти со фрактура на колк, золендроничната киселина се покажало дека превенира нови фрактури и редуцира морталитет.

Калцитонин

- Помалку потентен од бисфосфонатите. Несаканите ефекти се ретки.
- Болни фрактури предизвикани од остеопороза се специјална индикација за третман со калцитонин. Вообичаениот период на третман е еден до два месеци.

- Најчесто се користи интраназална доза од 200 IU.
 - Калцитонинот ја подобрува коскената минерална густина само малку.
- Ефектот со кој ја намалува болката делумно е условен од централниот нервен систем.
- Во третманот на болна вертебрална фрактура, калцитонинот може да се комбинира со бисфосфонати.
 - Траењето на комбинираниот третман е обично ограничено на само неколку месеци.

Долготрајна употреба на антиостеопоротична медикација

- Долготрајната употреба на овие лекови е скапа; поради ова потребна е потврда за остеопороза и евалуација на терапевските ефекти. Поради тоа, за да се донесе решение за третман потребно е претходно да се направи коскена дензитометрија на лумбалниот рбет и проксималниот фемур, а подоцна да се следи терапевтскиот ефект со контролна дензитометрија или биохемиски да се одреди степенот на коскена деструкција.
- Кај пациенти на гликокортикоиди, фармаколошка превенција на остеопорозата е веќе препорачаниот како остеопеничен score за коскена густина, ако дозата на преднизон или преднизолон надмине 5 mg/дневно и планираното траење на третманот е најмалку 3 месеци. Пациентите кои примаат гликокортикоидна терапија може да имаат фрактура на повисок score на коскена густина од пациенти кои не примаат ваква терапија.
- Пациентите кои примаат долготрајна хормонска терапија за канцер на простата или ароматаза инхибитор за канцер на дојка, може да добијат медикаментозна терапија за профилакса или за третман на почетна остеопороза.
- За прекинување на терапијата со бисфосфинати треба да се размислува после 5 години од почетокот на третманот за превенција од некроза на вилицата, ретка (1:10 000) компликација од лекот која се гледа кај пациенти со остеопороза, или да се превенираат атипични фрактури (фрактури на субтрохантеричната или диафизеалната регија на фемурот) предизвикани од ексцесивна супресија на коскениот метаболизам. Прекилот на терапијата е подржан и од фактот дека пациентот немал фрактури и ако остеопорозата е подобрена до остеопенија во тек на третманот.
- DXA после прекинување на третманот треба да се изврши за 1 до 2 години.

Не е неопходно да се прекине третманот во тек на заздравување од фрактура или во тек на периодот на реконвалесценција после заместителна артропластика, со исклучок на третман со естрогени и ралоксифен.

Други лекови

- *Терипаратид А* е аналог на паратиroidниот хормон и се дава еднаш дневно субкутано. Индициран е за третман на најтешки случаи на рбетна остеопороза. Употребата е ограничена со цената. Паратиroidниот хормон РТН (1-84) исто се користи за третман; исто се дава еднаш дневно субкутано. Времетраењето на третманот со овие лекови не треба да надмине 24 месеци.
- *Стронциум ранелат* ја зголемува коскената ресорпција додека коскената формација продолжува без засегање. Покажано е дека ги намалува и фрактурите на колкот и фрактурите на рбетот кај постменопаузални жени со остеопороза (ннд-В).
 - Лекот се дава кај пациенти кај кои бисфосфонатите не се толерираат или не се ефикасни. Несаканите ефекти се ретки, но можна е хиперсензитивна реакција со кожни манифестации.
 - Напредната бубрежна слабост (GFR < 30 ml/мин) е контраиндикација. Потребно е внимание кај пациенти со зголемен ризик за тромбоемболични компликации.
 - Може и да се користи како лек од прва линија
 - Комитетот на Европската медицинска агенција (ЕМА) за проценка на фармако-обсерваторен ризик (ПРАЦ) во јануари 2014 препорача стопирање на употребата на стронциум ранелат како резултат на неочекуваните кардиоваскуларни и тромбоемболички евенти. Конечната одлука на оваа тема се чека од Комитетот за хумана употреба на медицински продукти (CHMP).

- *Деносумаб* е нов антиостеопоротичен лек кој ја блокира функцијата на RANK лигандите кои се важни за коскениот метаболизам. Се спречува матурацијата и функцијата на остеокластите и се зголемува нивната апоптоза. Покажано е дека деносумабот превенира вертебрални фрактури и фрактури на колкот, како и екстравертебрални фрактури кај постменопаузални жени. Додатно, покажано е дека превенира вертебрални фрактури кај мажи кои примале хормонска терапија за канцер на простата. Лекот добро се толерира.
 - Лекот одговара за пациенти кај кои бисфосфонатите не се толерираат или се неефикасни
 - Бубрежна слабост не е контраиндикација
 - Може да се дава како медикација од прва линија.
- *Тестостерон* се користи за третман на остеопороза асоцирана со машки хипогонадизам 4. Гликокортикоидна терапија може да го намали тестостеронот кај мажите. Тестостерон под 7.2 pmol/l се смета како граница за препорачување третман.

Тиазидите ја намалуваат уринарната екскреција на калциум и заштитуваат од остеопороза (ннд-С), што треба да се земе во предвид кај пациенти со хипертензија и кардијална инсуфициенција.

СЛЕДЕЊЕ

- Ако остеопенијата на почетокто се остави без третман, состојбата треба повторно да се процени после 2-5 години.
- Со биохемиските маркери на коскен метаболизам (види погоре), може да се процени ефикасноста на третманот после 1-3 месеци од неговиот почеток.
- Контролни мерење на коскената густина кај фармаколошки третман на остеопороза
 - Према индивидуална одлука, мерењето треба да се повтори после 2-3 години (пожелно на ист DEXA апарат; честа е грешка од 2-4% кај мерења со иста метода). Густината треба да остане барем на нивото од пред третманот.
 - Кога лековите, за кои било планирано привремено да се даваат, се прекинат ДХА мерење е потребно после 1-2 години.
- Ако медикаментозната терапија започнала поради вертебрална фрактура, следењето може да се базира на контрола со рендгенграфија.

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

Cochrane осврти

- За подобрување на користењето на коскената минерална густина кај остеопорозата, повеќе професионални интервенции може да резултираат со скромно подобрување. Ефектот е поголем ако пациентот е дел од интервенцијата (ннд-С).
- Нема доволно докази за рутинско давање бисфосфонати кај деца со секундарна остеопороза (ннд-D).
- Додавање флуориди се покажа дека го зголемува ризикот за не-вертебрални фрактури и нема ефект на вертебралните фрактури и покрај зголемувањето на коскената минерална густина на лумбалниот рбет (ннд-В).
- Калцитонинот се покажа дека превенира намалување на коскена маса на лумбалниот рбет, но не и на феморалниот врат. Ефикасноста за превенција на фрактура останува да се утврди (ннд-С).

Други докази збирно

- Оралната антикоагулантна терапија може да е асоцирана со лесно намалување на коскената густина во ултра дисталниот радиус, но нема докази за значајно намалување на другите места (ннд-С).

- Не е возможно да се предвиди индивидуален ризик за фрактура со испитување на серумски и биохемиски маркери на коскениот turnover (ннд-С).
- Физичка активност (сегашна и мината) може значително да го намали ризикот за фрактура на колкот (ннд-С).
- Коскената минерална густина може нагло да се намали после прекилот на хормонската заместителна терапија, но не под нивото на плацебо групата (ннд-С).
- За многу жени, прекинувањето на алендронатот после 5 години за уште плус 5 години не го зголемува фрактурниот ризик, но жените со поголем ризик за клинички вертебрални фрактури (како тие со вертебрална фрактура или многу низок BMD) може да имаат корист да продолжат со терапијата над 5 години (ннд-В).

Клинички насоки

- Management of osteoporosis. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2003:71 [1](#)
- Management of osteoporosis. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium; 2006 (pdf sheet) [2](#)

Други интернет извори

- Osteoporosis management: The online series. AMA Continuing Medical Education Program for Primary Care Physicians. American Medical Association 2004 [3](#)
- Osteoporosis – Prevention, diagnosis and treatment. Systematic literature review. SBU Report 165/1+2. SBU – The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2003 [4](#)
- Osteoporosis in Postmenopausal Women: Diagnosis and Monitoring. Evidence Report/Technology Assessment No. 28. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Publication No. 01-E032 [5](#)
- Wells GA, Cranney A, Boucher M, Peterson J, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Biphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis. Technology report no 69. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006 [6](#) [[Tiivistelmä suomeksi](#)]
- Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Health Technol Assess 2007;11(4) [7](#) [[Tiivistelmä suomeksi](#)]
- Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewwer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005;9(22) [8](#) [[Tiivistelmä suomeksi](#)]

Литература

- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2013;24(1):23-57. [PubMed](#)
- Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet 2011;377(9773):1276-87. [PubMed](#)
- Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2012;23(9):2257-76. [PubMed](#)
- Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2012;23(9):2257-76. [PubMed](#)
- Laliberté MC, Perreault S, Jouini G et al. Effectiveness of interventions to improve the detection and treatment of osteoporosis in primary care settings: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2011;22(11):2743-68. [PubMed](#)

- Ebeling P. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358:1474-1482
- Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006 May;65(5):654-61. [PubMed](#)
- Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Järvinen M, Vuori I. Prevention of hip fracture in elderly people with use of hip protector. *N Engl J Med* 2000;343:1506-13
- De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch, LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21
- Raisz LG. Screening for osteoporosis. [Clinical practice] *N Engl J Med* 2005;353:164-71
- Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *BMJ* 1998;316:1858-63
- Stevenson JC, Cust MP, Gnagar KT. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990;335:265-9
- Cauley JAQ, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger V, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-2197
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7
- Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-340
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7
- Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993;95:557-67
- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wil TJ, Qin-Sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effect of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999;9:461-468
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures—results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41
- Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43
- Devine A, Dick IM, Heal SJ, Criddle RA, Prince RL. A 4-year follow-up study of the effects of calcium supplementation on bone density in elderly postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1997;23-8
- Dawson-Hughes, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-83
- Khosla S, Melton LJ. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007;356:2293-2300

РЕФЕРЕНЦИ

1. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 2000 Apr;15(4):721-39. [PubMed](#)
2. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltayev N. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005 Jun;16(6):581-9. [PubMed](#)

Автор: Matti J. Välimäki

Article ID: ebm00419 (024.024)

© 2014 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM-Guidelines, 18.1.2014,**
www.ebm-guidelines.com
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 3 години.**
Предвидено следно ажурирање до ноември 2017 година.

Упатството го ажурирал-Д-р.Билјана Зафировска
Координатор-Проф.Д-р. Катица Зафировска