

Съвременни проблеми при диагностиката и лечението на остеопорозата

Д-р Михаил Боянов

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Медицински университет, София

Настоящият обзор обхваща част от най-съвременните проблеми в областта на диагностиката и лечението на остеопорозата. Отделя се внимание на същността на заболяването и на количествения показател „костна минерална плътност“. Въвежда се концепцията за фрактурен риск. Показан е алгоритъм за правилно използване на количествения ултразвук на костта. Обсъдени са най-съвременните терапевтични опции: моноклонални антитела срещу системата RANK-лиганд - остеопротегерин, рекомбинантен човешки паратхормон, стронциев ранелат, бифосфонати за венозно приложение и нови перорални форми. Разкрито е съвместното и на широко разпространения дефицит на витамин D. В заключение, направен е преглед на съвременните тенденции в борбата с тихата епидемия от остеопорозни фрактури. Ключови думи: костна минерална плътност, фрактурен риск, моноклонални антитела, стронциев ранелат, бифосфонати, витамин D.

През 1994 г. Световната здравна организация определя остеопорозата като “прогресивно системно заболяване на костния скелет, което се характеризира с понижена маса и влошена микроархитектоника на костта, водещи до повишена чупливост на костите и повишен риск от фрактури”²⁴. Това определение съдържа три компонента от голяма важност: количествен, касаещ костната маса; качествен, касаещ строежа на костта; и клиничен – фокусиран върху остеопорозните фрактури. През 2001 г. американските National Institutes of Health (NIH) модифицираха определението и дефинираха остеопорозата като: „Скелетно заболяване, което се характеризира с нарушена костна здравина, предразполагаща индивидите към повишен риск от счупвания; костната здравина включва две основни характеристики: костна плътност и качество на костта.”

Общественият интерес се фокусира върху проблема с остеопорозните фрактури заради тяхната висока човешка, социална и финансова цена. Разходите за такива фрактури в САЩ и Великобритания са се увеличили с 1/3 за пери-

од, по-къс от едно десетилетие. Около 40-50% от жените на средна възраст и 13-15% от мъжете на средна възраст в Европа се очаква да получат по една или повече фрактури в живота си¹³. По данни на Националната здравноосигурителна каса у нас за периода септември 2003 – септември 2004 по клинична пътека „Оперативно лечение при фрактура на бедрената кост” са преминали около 6274 жени (писмо на директора на НЗОК, изх. номер 15-02-90 от 17.12.2004 г.). Общата сума на преките медицински разходи за 1 остеопорозна фрактура на проксималния фемур в рамките на 10 години преживяемост след фрактурата надхвърля 23 000 лв.² Общата сума на преките и непреките медицински разходи за 1 остеопорозна фрактура на проксималния фемур в рамките на 10 години преживяемост след фрактурата надхвърля 35 000 лв. Общата сума на преките и непреките медицински разходи за 1 остеопорозна фрактура на прешлени в рамките на 10 години преживяемост след фрактурата се доближава до 20 000 лв. У нас броят на жените с риск за остеопороза надхвърля 320 000, а тези с риск за ос-

теопения са 500 000⁵. Тези данни показват, че общо над 820 000 българки имат повишен риск за остеопорозни счупвания. Днес са налице и първите епидемиологични данни от измерванията на КМП на прешленни тела и проксимален фемур⁴. Те показват, че около 1 милион жени и 150 000 мъже имат намалена костна маса – остеопения или остеопороза. Ободряват данните от някои високоразвити страни, които показват известно задържане в честотата на остеопорозните фрактури¹⁴. То вероятно е резултат и от провежданите мерки за борба с това заболяване.

Сериозно развитие претърпя и концепцията за определяне на фрактурния риск. В миналото костната минерална плътност (КМП) беше основната величина, върху която се базираше диагнозата на заболяването и изписването на лечение^{3, 24}. Тя е залегнала в предложението от СЗО и Международната остеопорозна фондация (IOF) диагностично определение на остеопорозата съобразно данните от измерването на костната маса или плътност (таба. 1).

„Златен стандарт“ за измерване на КМП е двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA) на прешленни тела и проксимално бедро. За поставяне на диагноза „osteoporozа“ се предпочитат по-ниската от двете стойности на T-скоровеите на общото бедро или бедрената шийка³. При технически трудности или напреднали дегенеративни промени се използва и предмишницата.

Количественият ултразвук на петна кост и дисталната предмишница, който е широко разпространен у нас, има значе-

	Отклонение на КМП от средната стойност за млада здрава популация от същата раса и пол (Т-скор)	Поведение
Здрави лица	± 1 стандартно отклонение Включително	Профилактика
Понижена КМП (остеопения)	от -1 до -2,5 стандартни отклонения	Профилактика, Вкл. и медикаментозна
Остеопороза	≤ -2,5 стандартни отклонения	Лечение
Изявена остеопороза	Доказана дензитометрично остеопороза с налични вече фрактури при минимална травма	Лечение

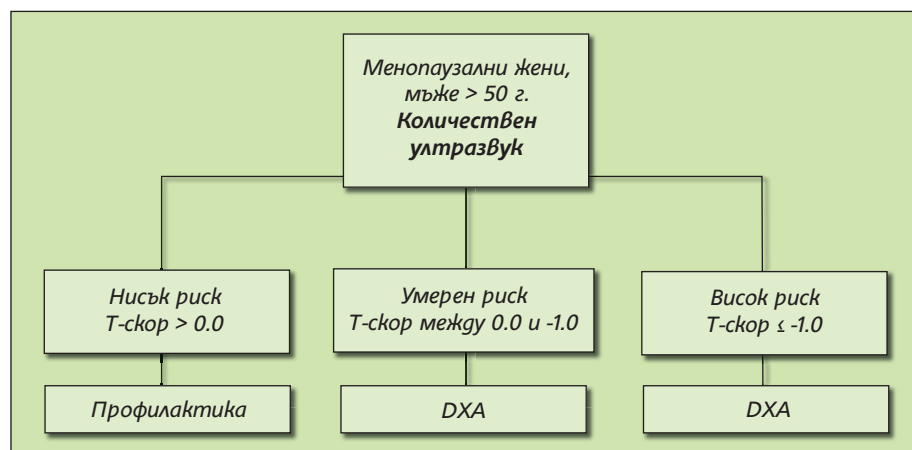
Табл. 1. Остеодензитометрично определение на остеопорозата²⁴

ние само като метод за оценка на фрактурния риск и предварителен скрининг на кандидатите за централна ДХА^{8,10}. Данните от това изследване са много чувствителни на грешки от страна на оператора. Резултатите от количествения ултразвук следва да се интерпретират, както е показано на фиг. 1.

Костната минерална плътност е централната величина за поставяне на диагнозата остеопороза, за определяне на риска от счупва-

ния и за отчитане на ефекта от провежданото лечение. Днес обаче се знае, че фрактурният риск се определя от група рискови фактори¹⁵. КМП и възрастта са едни от централните измежду тях. Те дават възможност за изчисляване на 10-годишен абсолютен фрактурен риск в %, както е предложено от Kanis и сътр.¹⁶ (табл. 2).

Вече е известно, че наличието на предшестваща остеопорозна фрактура или анамнеза за бегрена фрактура у родител, млюмюно-



Фиг. 1. Алгоритъм за прескрининг на кандидатите за ДХА с количествен ултразвук (предложение на големите производители GE Lunar и Hologic)

Т-скор на бегрена шийка										
Възраст	+1	+0.5	0	-0.5	-1.0	-1.5	-2.0	-2.5	-3.0	-4.0
45	1.8	2.3	2.8	3.5	4.3	5.4	6.6	8.1	10.0	15.0
50	2.4	3.0	3.8	4.7	5.9	7.4	9.2	11.3	14.1	21.3
55	2.6	3.3	4.1	5.3	6.7	8.5	10.7	13.4	16.8	26.0
60	3.2	4.0	5.1	6.5	8.2	10.4	13.0	16.2	20.2	30.6
65	4.0	5.0	6.3	8.0	10.0	12.6	15.6	19.3	23.9	35.5
70	4.3	5.5	7.1	9.0	11.5	14.6	18.3	22.8	28.4	42.3
75	4.2	5.4	7.0	9.1	11.8	15.2	19.4	24.5	30.8	46.2
80	4.6	6.0	7.7	9.9	12.7	16.2	20.5	25.6	31.8	46.4
85	4.5	5.8	7.4	9.4	12.0	15.3	19.1	23.8	29.4	42.7

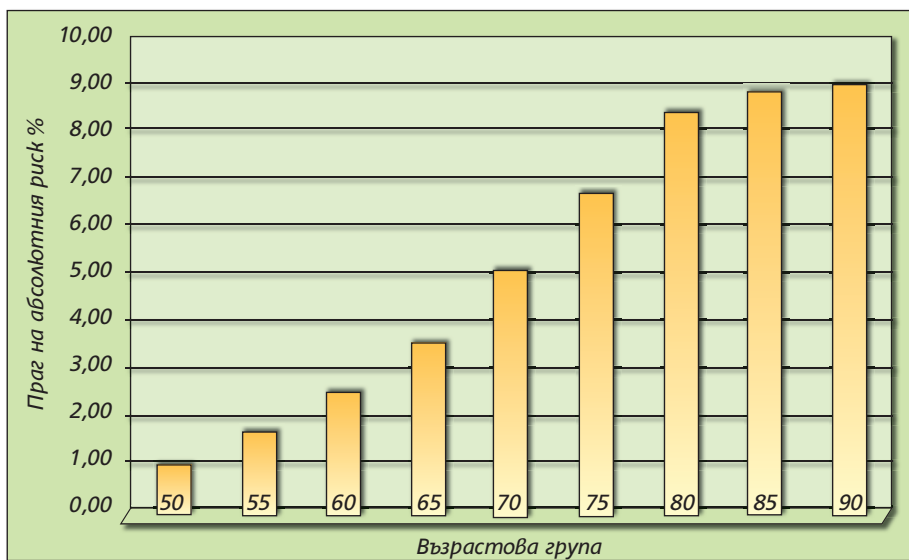
Табл. 2. 10-годишен абсолютен риск (в %) за остеопорозна фрактура в зависимост от Т-скор на бегрената шийка и възрастта¹⁶

пушенето, приемът на кортикостероиди, ранната менопауза повишават поне двойно абсолютият фрактурен риск. Общият фрактурен риск отчита и влиянието на тези допълнителни рискови фактори (отделните рискове се умножават един по друг). Този общ риск ще се превърне в основата за вземане на решение за провеждане на лечение¹⁷ (фиг. 2).

Съвременни медикаменти с антифрактурна ефективност

Напредва и нашето разбиране за интимните биологични механизми, стоящи зад костната резорбция. Това дава възможност за разработване на нови лекарства за лечение на остеопорозата. Такова обещаващо лекарство са рекомбинантните антитела, насочени срещу системата RANK-L, остеопротегерин. RANK-L (лиганд на рецептор активативен ядрен киназа) и остеопротегеринът (OPG) са цитокини, които се отделят от областта под влияние на външни стимули. Те модулират дейността на остеокластите - RANK-L я стимулира, а OPG я подтиска. На последните научни форуми се представят данни за моноклонално антитяло, което конкуритивно измества RANK-L от свързване с неговия рецептор и така блокира остеокластната резорбция (Denosumab). Проучванията с този медикамент показват благоприятния му ефект върху преустройството в костната ремоделираща единица. Очертава се той да има пряко отношение към кортикалната костна обвивка, както и към периосталната костна апозиция и ендокортикалната костна резорбция. Ето защо, изглежда, че основна цел за повлияване с него ще бъде проксималното бедро.

Съвременна новост представяват и бифосфонатите за еднократно венозно приложение на големи периоди от време. Това са препаратите Ibandronate (Roche) и Zoledronate (Novartis). Първият от тях е регистриран у нас и се прилага един път на 3 месеца⁷, а вторият се прилага един път годишно и предстои тепърва да на-



Фиг. 2. Номограма за стартиране на лечение в зависимост от абсолютния фрактурирен риск в %¹⁷.

влезе в практиката¹¹. Показани за това лечение са основно пациенти, при които има противопоказания за приложение на перорални бифосфонати (тежко болни в легнало положение, лица с проблеми от гастро-интестиналния тракт и др.), а останалите средства са неподходящи или неефективни. Основното странично действие на този вид препарати са грипозни симптоми, преминаващи в рамките на няколко дни. Едно от сериозните, макар и много редки странични действия, е увреда на бъбречния паренхим и функция. Задължително изискване е приложението на тези препарати да става в болнична обстановка. Все още не са налице достатъчно данни за антифрактурната ефективност на тези режими на приложение. Наличните данни от хистоморфометрични изследвания на костни биоптати, промените в КМП и маркерите на костния обмен предполагат наличието на такава антифрактурна ефективност.

Интерес представлява и приложението на рекомбинантен човешки паратиреоиден хормон. Разработени са две форми – едната представлява точно копие на естествения хормон (recombinant human PTH 1-84), а другата – само на част от нея (rh PTH 1-34). Втората форма, под генеричното име Teriparatide, вече се прилага в САЩ¹⁹. Той се прилага подкожно и повлиява основно гръбначните фрактури. Ето защо той се при-

лага основно при тежка остеопороза на прешленни тела с Т-скор под -3,5 и наличие на множествени прешленни фрактури. Един от лимитиращите неговото приложение фактори е и високата му цена.

Намрупват се нови данни за приложението на стронциевия ранелат, който е уникален със своя двоен механизъм на действие (подтискане на остеокластната резорбция и активиране на костното изграждане). Стронциевият ранелат е проучен в две големи проучвания за лечение на тежка остеопороза. Проучването Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI) оценява ефекта на стронциевия ранелат върху риска от прешленни фрактури, а проучването Treatment of Peripheral Osteoporosis Study (TROPOS) изследва ефекта върху периферните (негръбначни) фрактури^{20, 21}. 5-годишното проучване SOTI демонстрира намаляване на невертебралните фрактури с 16% (относителен риск, RR=0.84)²². Само в подбрана подгрупа от жени над 74-годишна възраст и Т-скор на бегрена шийка под -2,4 е отчетено понижение на риска от фрактури на проксималния фемур с 36% (RR=0.64)²³. Стана ясно, че подмяната на калциеви със стронциеви атоми в костта е отговорна само за половината от нарастването на КМП при лечение със стронциев ранелат. Останалата половина е костен ефект на самото лекарство. Установиха се и редица него-

ви плейотропни действия, между които е и подтискането на ендохондралната резорбция при остеоартроза.

Бифосфонатите продължават да бъдат референтно средство за лечение на остеопороза. И у нас вече се натрупа опит с месечната форма на Ibandronate (Bonviva). Данните за ефективността на ибандронат са основно от проучването BONE⁹. При перорален ежедневен прием в рамките на 3 години в сравнение с плацебо е постигнато намаление на новите гръбначни фрактури с 62%. Понижение на честотата на невертебралните фрактури със средно 66% е имало само в подбрани подгрупи. Предстои влизането в употреба у нас и на друг референтен бифосфонат – Risedronate (Aventis). Проучванията с него (VERT-1, VERT-2) показват неговата ефективност върху гръбначните и негръбначните фрактури и върху тези на проксималното бедро в частност¹². Alendronate пък ще се предлага в комбинирана форма, съдържаща и витамин D. Този комбиниран препарат цели избягване на често допусканата грешка бифосфонатите да се изписват изолирано, т.е. без добавка на витамин D и евентуално на калций.

Проблемът за недостига на витамин D в популацията излиза на преден план. От една страна, той има чисто физиологични последици върху калциево-фосфорната обмяна: понижена резорбция на калций и фосфор в червата, понижена минерализация на костта. Тежките форми на дефицит се обозначават с понятието „остеомалация“. В подобни случаи е възможно компенсаторно да се повиши нивото на парацитовидния хормон и да се развие лек вторичен хиперпаратиреоидизъм с последваща остеокластна резорбция на костта. От друга страна, редица проучвания показват, че дефицит на витамин D има в над половината от населението¹⁸. Той обуславя повишена честотата на бедрените фрактури, намалена мускулна сила и координация, повишена честота на паданията, влошен физически капацитет и други.

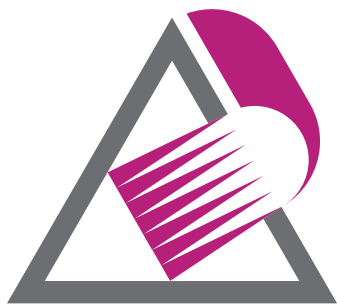
Приложението на витамин D има доказано благоприятно въздействие върху честотата на остеопорозните фрактури – както гръбначни, така и негръбначни. То е уместно при всички жени в менопауза, докато ролята на калциевата набавка се повишава по-късно в живота на жените – след 65-70-годишна възраст. Предстои корекция на международните консенсуси за приложението на витамин D в посока на по-високи дози. За момента до 70-годишна възраст необходимата дневна доза се оценява на 400 IU, а след тази възраст – на 800 IU.

В заключение, нашето разбиране за същността на заболяването „остеопороза“ става все по-пълно и задълбочено. Палитрата от терапевтични възможности за понижаване на фрактурната честота става все по-богата. Разработени бяха оригинални български правила за профилактика и лечение на остеопорозата¹. Расте и разбирането на обществото за нуждата от финансови средства и широкомащабни кампании за ограничаване на „тихата“ епидемия от остеопорозни фрактури.

Литература

- 1 Българско дружество по ендокринология. Правила за добра клинична практика по остеопороза. София, 2005
- 2 Борисова, А.-М. и сътр. (от името на БДЕ). Фармакоикономически анализ на лечението на остеопорозата в България 2007 – доклад за НЗОК.
- 3 Binkley, N., J. Bilezikian, D. Kendler et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive summary of the 2005 Position development conference. – *J. Clin. Densitometry*, 9, 2006, 1, 4-14.
- 4 Boyanov, M. Prevalence of Low Central Bone Mineral Density in a Bulgarian Female Referral Population: a Pilot Study. *Rheumat. Int.*, 2006, 26(6), 523-529.
- 5 Boyanov, M., P. Popivanov. Prevalence of low forearm bone density in a Bulgarian female referral population. – *Osteoporos. Int.*, 2002, 13(4), 288-295.
- 6 Boyle, W. J., W. S. Simonet, D.L. Lacey et al. Osteoclast differentiation and activation. – *Nature*, 2003, 423, 337-342.
- 7 Croom, K. F., L. J. Scott. Intravenous ibandronate in the treatment of osteoporosis. – *Drugs*, 66, 2006, 12, 1593-1601.
- 8 Damilakis, J., G. Papadokostakis, K. Perisinakis et al. Can radial bone mineral density and quantitative ultrasound measurements reduce the number of women who need axial density skeletal assessment? – *Osteoporos. Int.*, 2003, 14(8), 688-693.
- 9 Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004 Oct;15(10):792-8.
- 10 DVO. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. S3-Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften 2006.
- 11 Green, J.R., M.J. Rogers. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. – *Drug Development Research*, 55, 2002, 4, 210-224.
- 12 Harrington, J.T., L.-G. Ste-Marie, M.L. Brandi et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. – *Calcif. Tissue Int.*, 74, 2004, 2, 129-135.
- 13 International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis in the European Community a call to action. An audit of policy developments since 1998. Geneva, 2005.
- 14 Johnell, O., J. Kanis. Epidemiology of osteoporotic fractures. – *Osteoporos. Int.*, 2005, 16, suppl. 1, S3-S7.
- 15 Kanis, J. A., F. Borgstrom, C. De Laet et al. Assessment of fracture risk. – *Osteoporos. Int.*, 2005, 16(5), 581-589.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.



АРБИЛИС

Ползата за Вас!