

Republička stručna komisija za izradu
i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

O S T E O P O R O Z A

Nacionalni vodič za lekare
u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Novembar, 2004.



Projekat izrade Vodiča za kliničku praksu
Finansira Evropska unija i rukovodi
Evropska agencija za rekonstrukciju

OSTEOPOROZA

Nacionalni vodič za lekare opšte prakse
Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u
kliničkoj praksi

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Izdavač: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
CIBID – Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost
Za izdavača: Dragan Pantelić, Direktor CIBID-a

Tehnička priprema: Aleksandar Mandić

Štampa: Valjevo print

Tiraž: 3500, I izdanje

© Copyright Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ISBN 86–7117–114–0

CIP – Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd 616.71–007.233 (083.1)

OSTEOPOROZA / (priredila) Radna grupa za izradu vodiča, rukovodilac
Aleksandar Dimić). – 1. izd. – Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta, CIBID,
2004 (Valjevo: Valjevo print). – VII, 15 str.; tabele; 21 cm. – (Nacionalni vodič za
lekare u primarnoj zdravstvenoj praksi / Ministarstvo zdravlja Republike Srbije,
Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi)

Tiraž 3.000. – Bibliografija: str. 13–15.

ISBN 86–7117–114–0

1. Srbija. Ministarstvo zdravlja.

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju

a) Osteoporoza – Uputstva

COBISS. SR-ID 118976012

UVODNA REČ

"Medicina koja se zasniva na dokazima je ona koja koristi najbolje dokaze koji su nam na raspolaganju, u zdravstvenoj zaštiti celokupnog stanovništva ili pojedinih njegovih grupa."

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je, u želji da stvori jedan modern sistem zdravstvene zaštite u kome bi pacijenti bili lečeni na jednak i za sada najbolji dokazani način, pokrenuo pisanje vodiča sa ciljem da standardizuje dijagnostičko–terapijske procedure.

Tim povodom je imenovana Republička stručna komisija za razvoj i implementaciju vodiča kliničke prakse. U njenom sastavu su profesori Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta, predstavnici zdravstvenih ustanova (Domova zdravlja, bolnica i Kliničkih centara), medicinskih udruženja i drugih institucija sistema zdravstvene zaštite u Srbiji.

Da bi definisala način svog rada ova komisija je izradila dokument – Poslovnik o radu RSK za vodiče.

Teme su birane u skladu sa rezultatima studije "Opterećenje bolestima u Srbiji" i iz oblasti u kojima postoje velike varijacije u lečenju, sve u cilju smanjenja stope morbiditeta i mortaliteta.

Rukovodioci radnih grupa za izradu vodiča su eksperti za određenu oblast, poznati široj stručnoj javnosti i predloženi od strane RSK. Oni su bili u obavezi da formiraju multidisciplinarni tim.

Svaki vodič je u svojoj radnoj verziji bio testiran u DZ Voždovac i DZ Zemun, a zatim u završnoj formi prezentovan ispred odgovarajuće sekcije SLD ili Udruženja, koji su zatim dali svoje stručno mišljenje u pismenoj formi. Tek nakon ovoga RSK je bila u mogućnosti da ozvaniči Nacionalni vodič.

Za tehničku pomoć u realizaciji ovog projekta, Evropska unija je preko Evropske agencije za rekonstrukciju, angažovala Crown Agents.

Želim da se zahvalim svima koji su učestvovali u ovom procesu, na entuzijazmu i velikom trudu, i da sve korisnike ohrabrim u primeni vodiča.

*Predsednik RSK za izradu i
implementaciju vodiča u kliničkoj praksi*

Beograd, Novembar 2004.

*Prof. dr Vera Popović
Profesor Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu*

Radna grupa za izradu vodiča

Rukovodilac:

Prof. dr Aleksandar Dimić,
Medicinski fakultet u Nišu
e-mail: adimic@ptt.yu

Sekretar:

Prof. dr Vera Popović Brkić,
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,
Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet u Beogradu

Članovi:

Prof. dr Branka Kovačev,
Klinički centar Novi Sad, Medicinski fakultet u Novom Sadu

dr Milena Đurić,
Institut za ortopediju Banjica, specijalista interne medicine, Beograd

mr dr Nenad Prodanović,
Institut za reumatologiju i kliničku imunologiju, VMA, Beograd

dr Dragana Palić Obradović,
Klinika za Reumatologiju, specijalista interne medicine, Beograd

KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Ovaj vodič je zasnovan na dokazima sa ciljem da pomogne lekarima u donošenju odluke o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti.

Svaka preporuka, data u vodiču, je stepenovana rimskim brojevima (I, IIa, IIb, III) u zavisnosti od toga koji nivo dokaza je poslužio za klasifikaciju:

Nivo dokaza


- A** Dokazi iz meta analiza multicentričnih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija. Randomizirane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija)
- B** Dokazi iz, najmanje jedne, dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizirane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije)
- C** Konsenzus eksperata

Stepen preporuke

- I** Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna
- II** Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni
 - IIa** Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti
 - IIb** Primenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza
- III** Stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna
- Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila vodič

SADRŽAJ

I. OPSTE NAPOMENE	1
II. DEFINICIJA	2
III. OSTEOPOROTIČNE FRAKTURE	3
IV. MERENJE MINERALNE GUSTINE KOSTIJU (BMD)	4
V. PREVENCIJA OSTEOPOROZE	6
VI. LEČENJE OSTEOPOROZE	7
Literatura	13

Nivo dokaza	I. OPŠTE NAPOMENE	Stepen preporuke
	<p>Osteoporoza (OP) je sistemski skeletni poremećaj sa smanjenom koštanom masom i oštećenjem mikroarhitekture koštanog tkiva. Povećanje fragilnosti, kao i snižena otpornost – "snaga" kosti su predisponirajući faktori za nastanak fraktura. Koštanu snagu determinišu dve osnovne karakteristike: mineralna gustina kostiju (BMD) i kvalitet kosti.</p>	




Etiološki OP se deli na primarnu i sekundarnu. Primarna OP se može javiti kod oba pola nezavisno od starosne dobi, ali se najčešće javlja u postmenopauzalnih žena, a u starijem dobu i kod muškaraca. Postmenopauzalna OP je značajan zdravstveni problem. 30% do 50% žena starijih od 65 godina širom sveta će imati OP, a jedna trećina njih će u toku svog života doživeti frakturu^(4, 5, 11, 12, 16, 17). Nedostatak estrogena je ključni faktor u patogenezi postmenopauzalne OP. Sekundarna OP je posledica bolesti, stanja ili primene lekova (npr. glikokortikoidi).

Faktori rizika za OP su:

- ◆ rana hirurška ili prirodna menopauza (žene pre 45–te godine)
- ◆ premenopauzalna amenoreja > 6 meseci ne zbog trudnoće
- ◆ histerektomija, sa barem jednim sačuvanim jajnikom, pre 45–te godine
- ◆ tekuća ili planirana dugotrajna oralna upotreba kortikosteroida (>7,5mg prednisolona dnevno, 3 meseca ili više)
- ◆ porodična anamneza OP (naročito fraktura kuka kod majke)

Predisponirajući faktori za OP su :

- ◆ nizak indeks telesne mase (< 19kg/m²)
- ◆ bolesti jetre i težak alkoholizam
- ◆ slaba absorpcija hranljivih materija
- ◆ tiroidna bolest
- ◆ hipogonadizam kod muškaraca
- ◆ primarni hiperparatireoidizam
- ◆ reumatoidni artritis
- ◆ hronična bubrežna insuficijencija
- ◆ dugotrajno lečenje heparinom

Nivo dokaza	II. DEFINICIJA	Stepen preporuke
	<p>Definicija OP prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) je BMD > 2,5 standardne devijacije ispod prosečnih vrednosti za mladu, zdravu žensku, belu populaciju (T–skor). Osteopenija je BMD sa T–skorom ispod –1 do –2,5. Teška osteoporoza je ona sa T–skorom preko –2,5 komplikovana frakturama.</p>	
<p>BMD se izražava u gramima minerala po površini (g/cm²) ili po volumenu (g/cm³) i svaka individua ima svoj maksimum koštane mase (<i>peak bone mass</i>) i različit intenzitet koštanog gubitka. Kvalitet kosti je uslovljen arhitekturom, metabolizmom, kao i prisutnim oštećenjima (mikrofrakture) i mineralizacijom.</p>		
	<p><i>Osteoporoza je značajan faktor rizika za nastanak fraktura^(2, 24).</i></p>	
<p>Trenutno nema preciznog merenja ukupne koštane snage. BMD se često koristi kao najpodesnije – aproksimativno merenje i smatra se da predstavlja oko 70% koštane snage⁽⁹⁾. Bez obzira na sva neslaganja oko BMD, odnosno njenog odstupanja od normale izraženog kroz T–skor, ovaj parametar je značajan kako za dijagnostiku, tako i za praćenje terapijski efekata. National Osteoporosis Foundation (NOF) je izdala preporuke za lečenje OP bazirane na T–skoru.</p>		
	<p><i>Lečenje treba započeti kod svake osobe koja ima T–skor veći od –2,5. Kriterijumi su čak rigorozniji ako kod pacijenta postoji fraktura i neki od faktora rizika – tada se terapija započinje kod T–skora većeg od –1,5.</i></p>	


III. OSTEOPOROTIČNE FRAKTURE

Osteoporotična fraktura (OP Fx) je posledica traume u prisustvu smanjene koštane snage, a čija se incidenca uvećava u prisustvu drugih faktora rizika. OP Fx može nastati kao posledica padova, dizanja manjeg tereta ili savijanja. OP Fx mogu biti simptomatske ili čak asimptomatske. OP Fx imaju svoje kako medicinske tako i socioekonomske implikacije. Praktično jedan od pet pacijenata godinu dana nakon OP Fx kuka nije među živima⁽⁵⁾. Osobe sa OP Fx imaju teškoće u svakodnevnim životnim aktivnostima i samo trećina pacijenata dostiže prethodni kvalitet života. Strah, anksioznost i depresija su česti pratioci ovih stanja. OP Fx pršljenjskih tela definišu se kao *smanjenje prednjeg kranio-kaudalnog dijame-tra pršljena za više od 20 %, odnosno najmanje 4mm^(2, 4, 5)*, što je radiološka i dosta aproksimativna definicija Fx. Osobe sa vertebralnom OP Fx gube najmanje 2cm u visini. Po obliku mogu biti klinaste (*wedge*), bikonkavne i kompresivne (*tassement en galette*). *Najveća je prevalence Fx od Th11 do L1 pršljena, a sledi Th8^(2, 4, 5)*. Postoje i denzitometrijske definicije Fx – takozvane "prave" sa >25% smanjenja BMD ili – 4 SD i lažne (*fake*) sa 20% ili 3 SD smanjenja BMD.









Glavni faktori rizika za OP Fx su: ženski pol, starost, deficit estrogena, mali indeks telesne mase (BMI), OP u porodici, pušenje i prethodne Fx. Pored niske BMD, faktori rizika za OP Fx su i smanjenje fizičke snage – smanjena snaga m. kvadricepsa, umanjen vid, faktori okoline (pokretni tepisi na primer). Takodje su bitni i faktori geometrije kosti – gracilnost, dužina vrata i dijafize femura^(11, 16, 17).




Cilj evaluacije pacijenata sa rizikom za OP je da se postavi dijagnoza OP na bazi procene BMD, da se proceni rizik za OP Fx i da se donese odluka o potrebi za terapijom. Anamneza i fizikalni pregled su vrlo značajni u proceni rizika za OP Fx i uključuju procenu gubitka visine.

	<p><i>Glavni, najčešće korišćeni metod za dijagnostiku OP i predikciju rizika za Fx je procena BMD koja je prevashodno determinisana sadržajem minerala u kosti^{13, 18, 20}. BMD visoko korelira sa kapacitetom nošenja težine na kuku i kičmenom stubu i sa rizikom za OP Fx.</i></p> <p><i>Od svih lokalizacija, merenje BMD na femuru i kičmenom stubu najbolje predviđaju mogućnost Fx na navedenim mestima na sekeletu.</i></p>	
---	---	--

U poslednje vreme se uvode nova ultrazvučna (QUS) merenja BMD na peti koja skoro jednako dobro vrše predikciju OP Fx na kuku i kičmenom stubu. Takodje se u novije vreme sugerise da se dijagnostika i lečenje OP temelji na proceni faktora rizika, a ne samo na proceni T–skora.

Nivo dokaza	IV. MERENJE MINERALNE GUSTINE KOSTIJU (BMD)	Stepen preporuke
	<p><i>Rentgenski snimci imaju ograničenu vrednost u postavljanju dijagnoze osteoporoze. Oni ne mogu da kvantifikuju masu kosti niti da se koriste za monitoring terapije.</i></p>	
	<p>Da bi se OP detektovala na rentgenskom snimku gubitak minerala u kosti mora da iznosi najmanje 30%. Rentgenski snimci su ipak od koristi za procenu osteoporotičnih vertebralnih Fx i deformiteta.</p>	
	<p><i>Merenje BMD je za sada najbolji metod da se identifikuju osobe koje su u riziku od OP Fx i treba da se sprovede kod osoba sa bilo kojim od faktora rizika. Što je niža BMD, veći je rizik za nastanak OP Fx. Ciljevi koštane denzitometrije su: da utvrdi rizik za OP Fx, da prati odgovor pacijenta na terapiju.</i></p>	

	Denzitometriju je potrebno uraditi kada postoji radiografski dokaz osteopenije i/ili vertebralni deformitet, podaci o prethodnoj Fx, gubitak visine, grudna kifoza i u prisustvu faktora rizika za OP.
	<i>Najčešće korišćena tehnika za merenje koštane mase i procenu rizika za Fx je metod absorpciometrije rentgenskih zraka dvostruke energije ili DXA.</i>
	Ovaj metod emituje zanemarljivu količinu radijacije, meri BMD na kičmi i kuku i ima opširne normalne referentne podatke. BMD lumbalne kičme može da budu lažno veliko ako pacijent ima kičmene osteofite, kompresivne frakture, skoliozu, sklerotične procese ili aortnu kalcifikaciju, što izaziva teškoće u dijagnostici i monitoringu lečenja. Rezultati merenja BMD mogu da se izraze kao odstupanje (broj standardnih devijacija) od srednje gustine kosti mladih zdravih osoba i to se zove (T–skor) ili kao odstupanje od vrednosti koja odgovara istim godinama starosti zdravih osoba i zove se (Z–skor). Rizik od OP Fx kuka raste više od 2,5 puta za svaku standardnu devijaciju smanjenja BMD kuka.
	<i>T–skor se koristi za dijagnostikovanje osteopenije (niska gustina kosti) i osteoporoze. Z skor je važan u donošenju odluke o agresivnosti lečenja.</i>
	Koštano remodeliranje se procenjuje merenjem markera koštanog metabolizma u krvi i urinu. Medjutim, ovi markeri ne mogu da pomognu u predikciji rizika za Fx.
	<i>Merenje koštane gustine, identifikacija rizika za OP Fx i odluka ko treba da se leči su optimalni ciljevi u evaluaciji pacijenata sa OP. Prevencija OP Fx je primarni cilj u lečenja OP.</i>
	Odrasle osobe sa vertebralnim Fx, Fx rebara, femura ili distalne podlaktice treba takodje da se što hitnije podvrgnu proceni BMD radi započinjanja terapije.

Nivo dokaza	V. PREVENCIJA OSTEOPOROZE	Stepen preporuke																
	<p><i>Prestanak pušenja, izbegavanje prekomernog konzumiranja alkohola. Regularno vežbanje prema telesnoj težini, što više kretanja. Izbegavanje prekomernih dijeta i vežbanja koje rezultira amenorejom.</i></p>																	
	<table border="1" data-bbox="236 363 856 608"> <thead> <tr> <th colspan="2">Adekvatni unos kalcijuma:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pubertet i adolescentno doba</td> <td>1000 mg</td> </tr> <tr> <td>žene u premenopauzi</td> <td>1000 mg</td> </tr> <tr> <td>trudnice</td> <td>1200–1500 mg</td> </tr> <tr> <td>dojilje</td> <td>1500–2000 mg</td> </tr> <tr> <td>žene u postmenopauzi</td> <td>1500 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ako se unese više od 500mg kalcijum suplementa, treba da bude u podeljenim dozama, bolje uveče. Posebna pažnja treba da se obrati na pacijente sa kamenom u bubregu u anamnezi. U tim slučajevima rastvorljivi kalcijum katjoni mogu da budu bezbedniji (kalcijum citrat). Kalcijum u serumu i urinu treba da se prati naročito na početku davanja kalcijuma. <i>Dnevne potrebe za vitaminom D su :</i></p> <table border="1" data-bbox="236 935 856 1054"> <tbody> <tr> <td>starost 18–49 godina</td> <td>200 IU</td> </tr> <tr> <td>starost 50–60 godina</td> <td>400 IU</td> </tr> <tr> <td>starost preko 70 godina</td> <td>600 IU</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tokom zimskih meseci svakome treba dodatnih 200IU vitamina D dnevno.</p> <p>Fizička aktivnost pri kojoj se aktivira celokupno telo (npr. hodanje) može da poveća masu kosti kod onih koji imaju rizik od OP, ali efekti su obično mali i</p> <p>Hormonska supstitucija (HRT) se može primeniti samo kratkotrajno u ranoj menopauzi radi sprečavanja postmenopauznog gubitka kosti. Bisfosfonati se preporučuju kao druga linija u prevenciji osteoporoze.</p>		Adekvatni unos kalcijuma:		pubertet i adolescentno doba	1000 mg	žene u premenopauzi	1000 mg	trudnice	1200–1500 mg	dojilje	1500–2000 mg	žene u postmenopauzi	1500 mg	starost 18–49 godina	200 IU	starost 50–60 godina	400 IU
Adekvatni unos kalcijuma:																		
pubertet i adolescentno doba	1000 mg																	
žene u premenopauzi	1000 mg																	
trudnice	1200–1500 mg																	
dojilje	1500–2000 mg																	
žene u postmenopauzi	1500 mg																	
starost 18–49 godina	200 IU																	
starost 50–60 godina	400 IU																	
starost preko 70 godina	600 IU																	
																		

VI. LEČENJE OSTEOPOROZE

Indikacije za lečenje

<i>T skor</i>	<i>Rizik od frakture</i>	<i>Delovanje</i>
T > -1,0 (normalno)	nizak	Savet za način života
T -1,0 do -2,5 (osteopenia)	iznad proseka	Savet za način života Kalcijum + vitamin D, HRT kod žena starosti od 50–55 godina
T < -2,5 (osteoporoz)	visok	Savet za način života Kalcijum + vitamin D lekovi za OP
T < -2,5 plus jedna ili više fraktura (teška osteoporoz)	veoma visok	Savet za način života Kontrola bola, isključiti sek. uzroke Kalcijum + vitamin D lekovi za OP

Pre započinjanja terapije važno je: identifikovati uzroke sekundarne OP, npr. hiperparatireoidizam, zloupotreba alkohola, tiroidna bolest i isključiti druge bolesti koje mogu da uzrokuju ili potenciraju OP npr. osteomalacija ili malignitet (naročito myeloma multiplex).

Terapija hormonskom substitucijom (HRT)

Sve žene treba da dobiju savete o koristi i rizicima od HRT u vreme menopauze, tako da one mogu da donesu odluku na osnovu obaveštenosti o njenoj primeni. Pokazalo se da HRT sprečava gubitak kosti i smanjuje rizik od Fx kod žena sa osteoporozom. HRT takođe olakšava simptome menopauze.



Dugotrajna HRT se dovodi u vezu sa povećanim rizikom od kancera dojke i endometrijuma.



Takođe postoji mali rizik od venskog tromboembolizma, uglavnom u toku prve godine.

Kontraindikacije za HRT su: karcinom dojke i endometrijuma, akutna bolest jetre, nedijagnostikovano vaginalno krvarenje, raniji pulmonarni embolizam ili tromboza unutrašnjih vena.

Tibolon

Tibolon je sintetički steroid sa posebnim dejstvom na tkivo. Olakšava simptome menopauze i održava skeletni integritet, dok u isto vreme ne stimuliše endometrijum i otuda ne izaziva ciklično krvarenje. Posebno je pogodan kod starijih žena koje ne tolerišu vaginalno krvarenje. Najbolje ga je izbegavati u ranoj menopauzi. Efekti na kardiovaskularnu bolest i incidencu Fx su u fazi istraživanja.

Selektivni modulatori receptora estrogena (SERM)





Raloksifen je druga generacija SERM, odobren za lečenje i prevenciju postmenopauzalne osteoporoze. Sprečava gubitak kosti na svim mestima i redukuje rizik od vertebralnih Fx za 30–50%. Raloksifen ne stimuliše endometrijum niti izaziva vaginalno krvarenje. U kliničkim ispitavanjima koja su u toku pokazao je redukciju novodijagnostikovanih kancera dojki⁽³⁾.

Raloksifen nema efekat na menopauzalne simptome. Zbog toga je pogodan za žene u postmenopauzi bez simptoma. Rizik od trombotskih događaja je sličan onome kod HRT⁽¹²⁾.

Bisfosfonati (BF)

Ciklični etidronat (prva generacija BF) je odobren za prevenciju i lečenje osteoporoze. Prevenira gubitak kosti na lumbalnoj kičmi i smanjuje rizik od daljih vertebralnih Fx⁽⁸⁾. Alendronat (druga generacija BF) zaustavlja dalji gubitak kosti i snižava incidencu Fx na svim mestima. Redukcija Fx kuka je oko 50%^(2, 4, 10, 11). Risedronat (treća generacija BF) snižava rizik od Fx na kičmi i manje na kuku^(14, 15). Absorpcija BF je slaba i zato mora da se uzimaju 30 – 60 minuta pre jela, sa 200ml vode i pacijent mora da bude u uspravnom položaju.

Kalcijum i vitamin D

	Neke studije su ukazale da suplement kalcijuma usporava ili sprečava gubitak kosti, mada ima i kontradiktornih rezultata.	
	Izgleda da je najefikasniji kod starijih žena u menopauzi. Nedavne studije su pokazale da suplementacija kalcijuma i vitamina D može da redukuje učestalost Fx za 20–30% kod starijih osoba. Zbog toga se preporučuje slabo pokretnim ljudima u bolnicima, staračkim domovima ili kod kuće.	

Metaboliti vitamina D (kalcitriol, alfakalcidol)

B

Smanjuju gubitak kosti kod žena sa OP u postmenopauzi, ali se efekat razlikuje između studija. Neke studije su pokazale smanjenje učestalosti vertebralnih Fx. Nije pokazan zaštitni efekat za Fx kuka. Važno je redovno pratiti nivo kalcijuma u krvi i mokraći za vreme terapije.

Ila

Druge mere

Pažljivo sprovedeni programi vežbi mogu da smanje rizik od daljih Fx poboljšanjem snage mišića i posturalne stabilnosti. Fizioterapijske procedure mogu da pomognu u smanjenju hroničnog bola. Nošenje štitnika za kukove može da smanji rizik od Fx kuka, naročito kod starije populacije.

Glikokortikoidima indukovana OP (GIOP)

Terapija glikokortikoidima (GK) može da izazove redukciju u BMD što rezultira povećanim rizikom za nastanak OP Fx.

A

Pacijenti koji uzimaju GK (> 7,5mg/dnevno), duže vreme (3 meseca ili duže), stariji od 65 godina imaju značajno veći rizik od GIOP-a, pa kod njih treba započeti preventivno lečenje. Najbrži gubitak BMD se dešava na aksijalnom skeletu, tokom prvih 6 meseci primene terapije.

Obavezno uraditi DXA merenje BMD i ponoviti merenje posle 12 meseci. Ako je gubitak kosti veći od 4% na kičmi i/ili 7% na kuku treba započeti lečenje. BF su prva opcija. Za one koji nisu u stanju da podnose BF ili su mladi pacijenti, razmotriti opciju terapije kalcitriolom (potreban je redovan monitoring serumskog kalcijuma).

U metaanalizi randomiziranih, kontrolisanih studija (RCTs) su razmatrani efekti lečenja OP kalcijumom, vitaminom D, terapijom substitucije hormona (HRT), alendronatom, risedronatom, raloksifenom i kalcitoninom⁽¹⁾. Ovi efekti su evaluirani sa aspekta rizika od vertebralnih i nevertebralnih Fx, njihove učestalosti i gustine kosti.

Kontraverzna pitanja u lečenju OP uključuju odabir pacijenata kojima treba ponuditi lečenje i vrstu lečenja koje treba preporučiti. Lekari treba da baziraju svoje preporuke na osnovu skorašnjih i sveobuhvatnih dokaza.

VERTEBRALNE FX

A

Vitamin D (hidroksilisani), kalcitonin, raloksifen i BF (etidronat, risedronat i alendronat) smanjuju incidencu vertebralnih Fx. Najveći efekti u redukciji vertebralnih Fx su zapaženi za alendronat i risedronat⁽¹⁾.

I

HRT može također da redukuje vertebralne Fx. Studije ukazuju na oko 25–50% redukcije u Fx kuka i 50% redukcije u vertebralnim Fx. Dokazana je značajna redukcija u zbirnom relativnom riziku od vertebralnih Fx sa BF (alendronatom, etidronatom, risedronatom), raloksifenom, kalcitoninom i vitaminom D⁽¹⁾. Zbirni relativni rizici od vertebralnih Fx bili su slični za većinu lekova. Razlike između redukcije relativnog rizika u prevenciji i lečenju nisu dostigle statistički značaj ni za jednu od terapija. Sa mnogim od terapija je teško adekvatno proceniti efekat doze na vertebralne Fx.

NEVERTEBRALNE FX

A

Postoje ubedljivi dokazi za redukciju nevertebralnih Fx za samo dva leka – risedronat i alendronat (1, 8, 14, 15).

Randomizirana ispitivanja sugerišu da etidronat i raloksifen verovatno imaju samo male, ako uopšte imaju, efekte na nevertebralne Fx. Nekonzistentni podaci za kalcijum i kalcitonin pružaju malo informacija⁽⁷⁾. Verovatno da HRT redukuje i nevertebralne Fx. Iskustvo sa raloksifenom, koji redukuje vertebralne, ali ne i nevertebralne Fx, sugeriše produženu obazrivost u donošenju bilo kakvih odluka o efektu HRT na nevertebralne Fx. Kao što je rečeno, alendronat i risedronat su bili jedine dve terapije koje su imale značajne zbirne efekte lečenja na redukciju nevertebralnih Fx. Redukcija relativnog rizika sa alendronatom je oko 31%, a sa risedronatom oko 13%. Za oba leka, rezultati su izuzetno konzistentni od studije do studije. Te analize sugerišu manju redukciju relativnog rizika za nevertebralnim Fx kod pacijenata sa većom, nasuprot onih sa manjom

gustinom kosti. Tako uticaj BF na redukciju nevertebralnih Fx u kod osoba sa niskim rizikom ostaje za ispitivanje. Kod alendronata su efekti lečenja bili slični kod svih tipova Fx – kako Fx kuka tako i drugih nevertebralnih Fx. Zbirna redukcija relativnog rizika za nevertebralne Fx se odnosi na sve takve Fx, uključujući i kuk i veća je za alendronat nego druge lekove.

BMD



Najveći efekti lečenja na BMD lumbalne kičme su uočeni sa alendronatom i HRT, a manji efekti kod lečenja sa risedronatom i etidronatom⁽¹⁾.

Sa aspekta uticaja različitih doza lekova na BMD konstatovan je veći efekat sa većim dozama risedronata, alendronata i HRT. To nije bio slučaj sa kalcijumom ili kalcitoninom⁽¹⁾.

Duže trajanje lečenja sa alendronatom, risedronatom, raloksifenom i HRT rezultiralo je većim efektima na BMD lumbalne kičme⁽¹⁾. To nije bio slučaj sa vitaminom D, kalcitoninom i kalcijumom. Efekat standardnog (nehidroksilisanog) vitamina D na BMD bio je mnogo manji nego kod hidroksilisanog. Postojala je značajna razlika u BMD za celo telo i podlaktice između standardnog i hidroksilisanog vitamina D. *Davanje alendronata sa većim unosom kalcijuma (ishrana i suplement kombinovano) imalo je veći efekat na BMD lumbalne kičme u poređenju sa nižim unosom kalcijuma⁽¹⁾.*



Opservacione studije ukazuju da je BMD povezana sa rizikom za nastanak OP Fx. Tako male do srednje promene u BMD mogu da budu povezane sa značajnim smanjenjem vertebralnih OP Fx kao što je vidjeno posle primene vitaminom D i raloksifenom.



BMD je bila od koristi u predviđanju uticaja terapije na vertebralne, ali ne i na nevertebralne Fx.

Broj pacijenata koje treba lečiti (NNT) da se spreči vertebralna ili nevertebralna Fx je jedan od načina da se proceni efekat lečenja. Na osnovu

poređenja efekata različitih lekova na pojavu vertebralnih ili nevertebralnih OP Fx pokazalo se BF, (alendronat i risedronat), imaju čvrste dokaze za svoju efikasnost⁽¹⁾. Druge terapijske opcije kao što su HRT, vitamin D ili kalcitonin zadovoljavaju kriterijume kao alendronat ili risedronat.

Odnos bolesnika prema drugim zdravstvenim događajima tokom terapije može da utiče na odluku o lečenju. Na primer, žene koje su ozbiljno zabrinute oko oboljevanja od kancera dojke mogu da budu manje spremne da uzmu HRT i preferiraju raloksifen. Pored toga žene koje su zabrinute za potencijalno povećan rizik od venoznog tromboembolizma mogu da izaberu da ne uzmu niti HRT niti raloksifen. Odnosi prema neprijatnostima u vezi sa terapijom takodje mogu da utiču na izbor terapije. Na primer, pacijenti na terapiji bisfosfonatima moraju da uzmu svoju dnevnu dozu dok sede ili su uspravni barem 30 minuta pre obroka, kao strategiju za izbegavanje ezofagealne ulceracije. Oni koji smatraju da je takav zahtev neprijatan mogu da budu skloni izboru drugog leka ili drugačijeg režima doze. Ovo takodje pokazuje izazov sa kojim se susreću lekari u podsticanju dugotrajne vezanosti za lečenje OP.

Stavovi bolesnika prema ceni, pogotovu u našim uslovima mogu takodje da utiču na odluku kada početi sa terapijom BF i koliko dugo je sprovoditi. Glavne neizvesnosti ostaju što se tiče uticaja alendronata i risedronata kao i svih drugih terapija na nevertebralne Fx kod žena sa niskim rizikom, i na efekte dugotrajne terapije. Oni koji su više osetljivi na pitanje cene biće spremni da počnu tretman kasnije, i prestaće sa terapijom brže.

Prisutne su i dalje dileme oko uticaja HRT na vertebralne i nevertebralne Fx, relativnog uticaja različitih terapija na vertebralne i nevertebralne Fx, optimalnog trajanja terapije sa antiresorptivnim agensima. Odgovor na ova pitanja treba da bude prioritet za dalje istraživanje. Evidentno je da odluke koje se tiču lečenja OP ostaju kompleksne i izazovne. Takodje je jasno da su podaci iz randomiziranih ispitivanja obezbedili veliki uvid u snagu dokaza za efikasnost različitih terapija.

LITERATURA

1. Ann Cranney, Gordon Guyatt, Lauren Griffith, George Wells, Peter Tugwell and Clifford Rosen, Summary of Meta-Analyses of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis, the Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group, *Endocrine Reviews* 2002, 23 (4): 570–578.
2. Black DM, Pearson JB, Karpf DB, Harris F, Genant HK, LaCroix AZ, How much of the reduction in risk of vertebral fractures by alendronate is explained by increased spine BMD? ASBMR 21st Annual Meeting, St. Louis, MO, 1999.
3. Black DM, Sarkar S, Mitlak B, Knickerbocker R, Cummings SR 1999 What proportion of the effects of raloxifene (RLX) on vertebral fracture risk can be directly attributed to its bone mineral density (BMD) effects? *J Bone Miner Res* 4(Suppl 1):S158.
4. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. (2000) Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J. Clin Endocrinol Metab* (85):4118–4124.
5. Cauley JA 2000 Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 11:556–561.
6. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR 1995 Estrogen replacement therapy and fractures in older women: a prospective study. *Ann Intern Med* 122:9–16.
7. Chesnut III CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Giomona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D 2000 A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 109:267–276.
8. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Krolicki N, Welch V, Adachi JD, Shea B, Tugwell P, Wells G 2001 A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 12:140–151.
9. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical Use of Bone Densitometry. *JAMA* 2002; 288(15): 1889–97.
10. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates JA, LaCroix AZ 1998 Alendronate reduces the risk of vertebral fractures in women without pre-existing vertebral fractures: results of the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077–2082.

-
11. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. (1998) Effects of Alendronate on Risk of Fracture in Women with Low Bone Density But Without Vertebral Fractures: Results From the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280(24):2077–82.
 12. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelson T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR (1999) for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene: Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA* 282 (7):637–45.
 13. Guyatt G, Cranney A, Griffith L, Walter S, Krolicki N, Favus M, Rosen C, Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am*.
 14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut III CH, Brown J, Eriksen EF, Hoeseyni MS, Axelrod DW, Miller PD 1999 Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis A randomized controlled trial. *JAMA* 282:1344–1352.
 15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chestnut CH, Brown J, Eriksen EF, Hoeseyni MS, Axelrod DW, Miller PD for the Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. (1999) Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women with Postmenopausal Osteoporosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 282(14):1344–52.
 16. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott T, Berger M 2000 Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 4:721–739
 17. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy S, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E 2001 Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 285:320–323.
 18. Miller PD, Njeh CF, Jankowski LG, Lenchik L. What are the standards by which bone mass measurement at peripheral skeletal sites should be used in the diagnosis of osteoporosis? *J Clin Densitom* 2002; 5: Supplement, S39–45.
 19. National Osteoporosis Foundation. America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation. 2003.
 20. National Osteoporosis Foundation. Health Professional's Guide to Rehabilitation of Patients with Osteoporosis. 2002.

-
21. Osteoporosis Research Advisory Group Meta-analyses of therapies for osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 495–55.
 22. Osteoporosis: Review of the Evidence for Prevention, Diagnosis and Treatment and Cost-Effectiveness Analysis. (1998) Osteoporosis International;8 (Supplement 4).
 23. Pressman A, Forsyth B, Ettinger B, Tosteson ANA 2001 Initiation of osteoporosis treatment after bone mineral density testing. *Osteoporos Int* 12: 337–42.
 24. Wasnich RD, Miller PD 2000 Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 85:231–236
 25. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
