



OSTEOPOROZE NAV TIKAI SIEVIEŠU SLIMĪBA!

Jaunākais par osteoporozi vīriešiem

Osteoporoze tradicionāli tiek uzskatīta par slimību, kas raksturīga sievietēm, bet pēdējos 20 gados secināts, ka arī vīrieši slimo ar osteoporozi un cieš no šīs slimības radītajiem sarežģījumiem. [3] Skriemeļu un neskriemeļu lūzumi vīriešiem osteoporozes rezultātā saistīti ar lielāku saslimstības un mirstības risku nekā sievietēm.

Vīriešiem ar augšstilba kaula lūzumiem ir 2–3 reizes lielāks mirstības relatīvais risks nekā sievietēm. [1] Pasaulē pieaugot populācijas vecumam, gaidāms būtisks ar veselību saistīto izmaksu pieaugums, un osteoporoze vīriešiem būs viens no izmaksu pieauguma iemesliem. Piemēram, 1950. gados tikai 90 miljoni vīriešu pasaulē bija vecāki par 60 gadiem, bet 2050. gadā apmēram 900 miljoni vīriešu būs vecāki par 60 gadiem. [6] ASV pētnieki prognozē, ka augšstilba kaula lūzumu skaits 2010.—2030. gadā osteoporozes rezultātā vīriešiem pieaugs par 51,8%, bet sievietēm lūzumu biežums samazināsies par 3,5%. [6]

Lai gan trešdaļa augšstilba kaula lūzumu osteoporozes rezultātā notiek vīriešiem un, salīdzinot ar sievietēm, mazāk vīriešu pēc lūzuma izdzīvo vai atgūst neatkarību no līdzcīlvēkiem, osteoporoze vīriešiem netiek pietiekami diagnosticēta un ārstēta, tāpēc vīrieši tiek pakļauti šīs slimības sekām — invaliditātei un agrīnai mirstībai. [4; 6]

Epidemioloģiskie dati par osteoporozi vīriešiem

Apmēram 20% ASV vīriešu konstatēts zems kaulu minerālais blīvums (KMB) vai diagnosticēta osteoporoze, turklāt 13–30% vīriešu pēc 50 gadu vecuma iespējams kaulu lūzums osteoporozes rezultātā. [1]

Vīriešiem lūzumu sastopamībai dzīves laikā ir bimodāls raksturs: pirmais pīķis ir pieaugušo vecumā, otrs — gados vecākiem vīriešiem. Jāņem vērā, ka vīriešiem lūzumi osteoporozes rezultātā notiek 10 gadus vēlāk nekā sievietēm (skat. 1. attēlu). [2; 4] Lūzumu biežums sievietēm un vīriešiem eksponenciāli pieaug

pēc 75 gadu vecuma. [2] Kaulu lūzumu risks osteoporozes rezultātā vīrietim 60 gadu vecumā ir 25%, bet 90 gadu vecumā jau katram sestajam vīrietim iespējams augšstilba kaulu lūzums. [8]

Gados vecākiem vīriešiem raksturīgākās lūzumu lokalizācijas ir augšstilba kauls, mugurkaula skriemeļi, spieķa kauls, augšdelma kauls, atslēgas kauls, lāpstiņas, ribas un iegurņa kauli. Roterdamas pētījumā (*Schuit et al., 2004*) secināts, ka tipiskākās lūzumu vietas gados vecākiem vīriešiem ir augšstilba kaula proksimālā daļa, augšdelma un atslēgas kauls. Pētījumā Islandē (*Jonsson et al., 2004*; 20 gadus apsekoti 4000 pacientu) konstatēts, ka gados vecākiem vīriešiem lūzumi visbiežāk ir augšstilba kaula proksimālajā daļā, apakšdelma kaulos un augšdelma kaulā. [2]

Augšstilba kaula lūzumi vīriešiem nav raksturīgi līdz 75 gadu vecumam. Lielākā augšstilba kaula lūzumu sastopamība vīriešu vidū ir Skandināvijas un



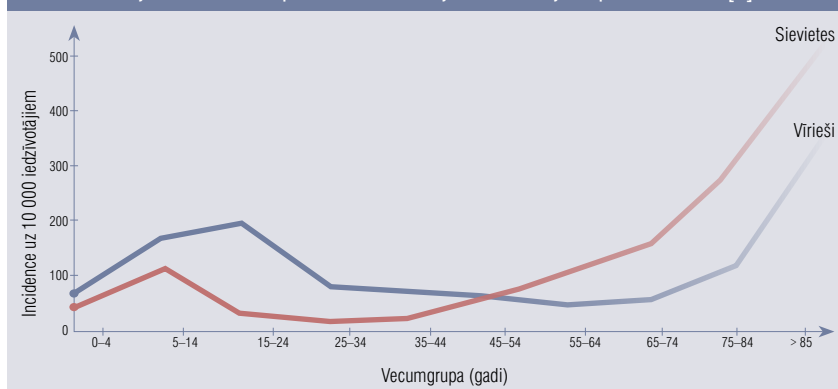
Maija Mukāne
rezidente iekšīgo slimību specialitātē
Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārs *Gaiļezers*
Rīgas Stradiņa universitāte
Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija



Ingvars Rasa
endokrinologs
Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas prezidents
Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārs *Gaiļezers*
Rīgas Stradiņa universitāte
Jelgavas poliklīnika

1. ATTĒLS

Vidējā lūzumu sastopamība Lielbritānijas iedzīvotājiem pēc dzimuma [7]



Ziemeļeiropas valstīs, kā arī Ziemeļamerikā. 2007. gada pētījumā *Johnell et al.* secināja, ka par katrēm 10 platuma grādiem virzienā no ekvatora augšstilba kaula lūzuma iespējamība vīriešiem turpmākajos 10 gados pieaug par 0,3% (sievietēm — par 0,8%). Augšstilba kaula kakliņa lūzumu biežuma attiecība baltās rases vīriešiem un sievietēm ir 1 : 3—4. [2] Ar augšstilba kaula lūzumu saistītā mirstība un morbiditāte vīriešiem ir lielāka nekā sievietēm.

Augšstilba kaula lūzuma dēļ stacionētie vīrieši mirst divas reizes biežāk, apmēram 50% vīriešu pēc lūzuma nesasniedz dzīves kvalitāti un funkcionalitāti, kāda bija pirms lūzuma. Dzīvildzes saīsinājums vīriešiem pēc lūzuma ir 11,5 gadi, 70—79 gadus veca vīrieša dzīvildze pēc lūzuma ir 5 gadi, bet vecākam par 80 gadiem — tikai 1,5 gadi. [2] Trešdaļa vīriešu pēc augšstilba kaula lūzuma osteoporozes rezultātā mirst turpmākā vai nākamo gadu laikā, 21% vīriešu atgriežas pirmslūzuma perioda aktivitātes līmenī, 26% ir aprūpējami mājās un 53% atrodas sociālās aprūpes iestādēs. [3] Sarežģītāk izteikti par mugurkaula skriemeļu lūzumu sastopamību, jo bieži vien kompresijas lūzumi nerada pacientam klīniskas pazīmes (piemēram, sāpes), tāpēc šie lūzumi netiek pietiekami diagnosticēti.

Biežāk kompresijas lūzumi notiek TH_{12} vai L_1 skriemeli. Iespējamā mugurkaula skriemeļu lūzumu sastopamība vīriešiem varētu būt 12,1 uz 1000. [2] Mugurkaula skriemeļu kompresijas lūzumi vīriešiem notiek 3 reizes retāk nekā sievietēm (5—6% pret 16—18%), bet spieķa kaula lūzumi — 6 reizes retāk nekā sievietēm (2,5% pret 16%). [8] Augšdelma kaula lūzumi vīriešiem osteoporozes rezultātā saistīti arī ar palielinātu mirstību, īpaši pirmajos 5 gados pēc lūzuma.

Tomēr par spīti šiem faktiem un pētījumu rezultātiem tikai trešdaļai vīriešu pēc lūzuma mērķtiecīgi ārstē osteoporozē! [2]

Osteoporozes patofizioloģiskie mehānismi vīriešiem

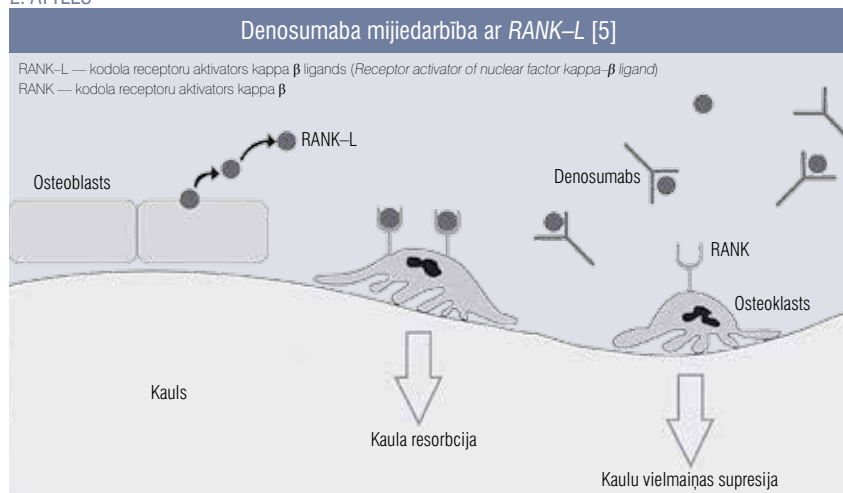
Kaulu vielmaiņa ir dinamisks remodelācijas process, kad noārdās kaulaudi un to vietā notiek jaunu kaulaudu veidošanās. Kaulu vielmaiņā svarīgākie elementi ir osteoblasti, osteoklasti un osteocīti, bet galvenais regulāciju noteicošais citokīns ir kodola receptoru aktivators kapa β ligands (*Receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand* — *RANK-L*), ko izdala osteoblasti. Uz osteoklastu virsmas 1990. gados tika atklāti specifiski *RANK* receptori. Kad *RANK-L* piesaistās pie osteoklastu priekšteču vai *RANK* receptoriem diferencētu šūnu virsmā, notiek osteoklastu nobriešana un aktivācija — un tālāk attiecīgi kaulaudu noārdīšanās (skat. 2. attēlu). [9] Papildu signālmolekula, ko izdala osteoblasti, ir osteoproteģerīns, kas piesaistā *RANK-L*, tāpēc nenotiek osteoklastu aktivācija un tiek inhibēta to kataboliskā darbība. Osteoblastu sekretoro darbību ietekmē ļoti daudzi faktori, piemēram, glikokortikosteroidi, D vitamīns, testosterons, estrogēns, parathormons un iekaisuma mediatori. [5] Vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm, līdz 30 gadu vecumam izveidojas par 8—10% lielāka kaulu masa; pubertāte vīriešiem iestājas vēlāk, tāpēc kauli ir attīstītāki un ar lielāku KMB, mugurkaula skriemeļu ķermeņi ir izmēros lielāki. [3; 5] Tātad var teikt, ka osteoporozē vīriešiem retāk satopama tāpēc, ka vīriešiem kaulu masas piķis ir lielāks, spieķa kaula un augšstilba kaula kakliņa, un mugurkaula skriemeļu izmērs ir lielāks. [11]

Lai gan vīriešiem nenovēro strauju kaulu masas zudumu kā sievietēm pēc menopauzes iestāšanās, vīriešiem pēc 60 gadu vecuma kaulu masas zudums ir 0,5—1% gadā. [1] Atsevišķos pētījumos secināts, ka vīrieši zaudē aptuveni 42% trabekulārā kaula vēl pirms 50 gadu vecuma. [5]

Lai arī vīriešiem nenovēro tādu strauju hormonu līdzsvara maiņu kā sievietēm menopauzē, tomēr līdz ar vecumu vīriešiem samazinās dzimumhormonu sintēze un izdala. Androgēni ir būtiski kaulu veidošanās procesos. Kopējā testosterona līmenis vidēji no 45 gadu vecuma katru gadu pakāpeniski pazeminās par 0,8%, bet brīvā un saistītā testosterona līmenis pazeminās par 2% gadā. Dzimumhormonus saistošo olbaltumvielu (*Sex hormone binding globulin* — *SHBG*) līmenis līdz ar vecumu palielinās, tāpēc samazinās brīvā jeb biopieejamā testosterona daudzums. Vīriešiem testosterona priekštecis ir estrogēns, kura līmenis arī pazeminās. Pazemināts testosterona un estrogēna līmenis, palielināts *SHBG* daudzums saistīts ar palielinātu risku skriemeļu un neskriemeļu lūzumiem osteoporozes rezultātā. [3]

Jāņem vērā, ka arī blakus slimību ārstēšanā lieto tie medikamenti var ietekmēt dzimumhormonu sintēzi. Piemēram, cukura diabēta ārstēšanā lietojamie gli-tazonu grupas medikamenti samazina androgēnu veidošanos, pastiprina to piesaistīšanos *SHBG*, tādējādi

2. ATTĒLS



TABULA

samazinot hormonu darbības aktivitāti, tāpēc pacientiem attīstītās relatīvs vai absolūts androgēnu deficīts jeb hipogonādisms. [3]

Riska faktori un cēloņi

Pēc epidemioloģisku pētījumu datiem 40—60% gadījumu vīriešiem ar jau notikušu kaulu lūzumu osteoporozes rezultātā var atklāt osteoporozes cēloni vai iespējamus riska faktorus. [7]

Osteoporozes riska faktoru meta-analizē par 55 pētījumiem (no 1950. gada līdz 2010. gadam) secināts, ka statistiski ticami riska faktori samazinātam KMB vīriešiem ir vecums vairāk nekā 70 gadi, alkohola lietošana un smēķēšana, ilgstoša glikokortikosteroīdu lietošana, kaulu lūzums pēdējā gada laikā, jebkuras lokalizācijas lūzums pacienta vecākiem, kritiens pēdējā gada laikā, hipogonādisms un cukura diabēts. Faktori, kas nav statistiski ticami riska faktori vīriešiem, ir bronhiālā astma, kardiovaskulāra slimība (piemēram, sirds mazspēja), demence, deģeneratīva locītavu slimība un reimatoīdais artrīts. [1]

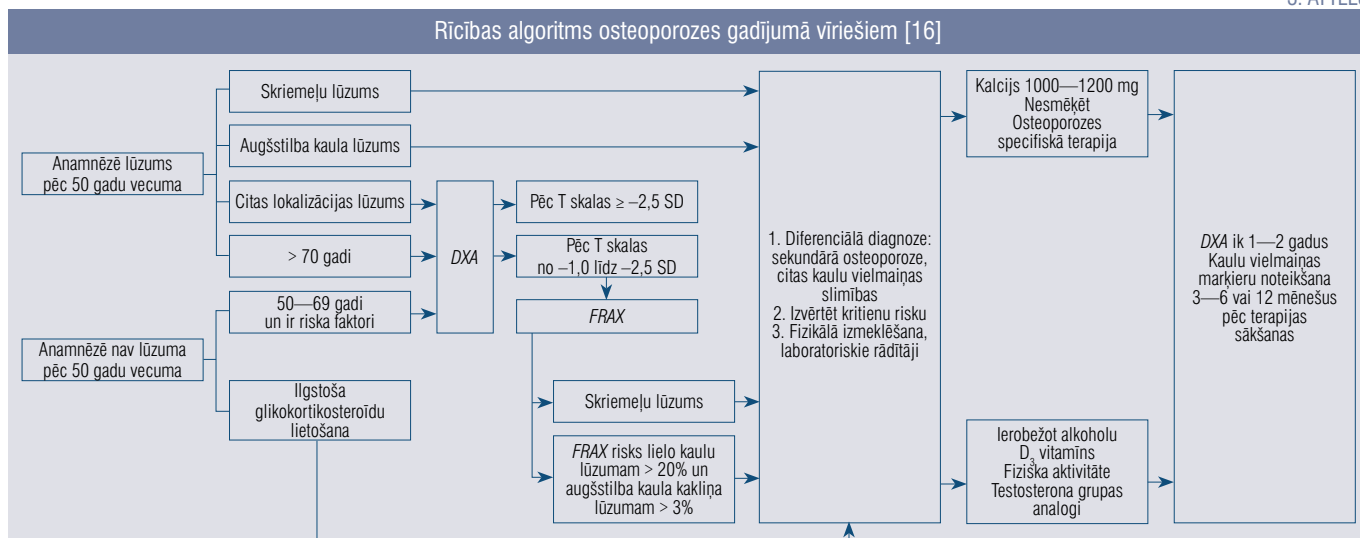
Osteoporozes cēloņi abiem dzimumiem ir līdzīgi. Osteoporozes iemeslus vīriešiem pamatā nosaka gēni, bet osteoporozes attīstībā nozīme ir arī vecumam, hormonālajam stāvoklim, dzīvesveida faktoriem, blakus slimībām un to ārstēšanai lietotajiem medikamentiem. [5] Biežākie osteoporozes cēloņi vīriešiem, kas atklāti epidemioloģiskajos pētījumos, ir hipogonādisms, terapija ar glikokortikosteroīdiem, kuņģa—zarnu trakta slimības, D vitamīna deficīts, antikonvulsantu lietošana, hiperkalciūrija un alkohola lietošana. Osteoporozes cēloņu apkopojumu skat. tabulā. [7]

Viens no svarīgākajiem osteoporozes cēloņiem, kas raksturīgs tikai vīriešiem, ir androgēnus nomācošā jeb androgēnus deprīvojošā terapija (ADT) priekšdziedzera vēža gadījumā. [11] Latvijā 2007.—2010. gadā pirmreizēji diagnosticētu priekšdziedzera

Osteoporozes cēloņi vīriešiem [7; 20]	
ENDOKRĪNAS SLIMĪBAS	GASTROINTESTINĀLAS SLIMĪBAS
Primārs vai sekundārs hipogonādisms	Subtotāla vai totāla gastrektomija
Novēlota pubertāte	Malabsorbcija
Estrogēnu deficīts	Iekaisīgas zarnu slimības
Hiperkortizolisms	Aknu ciroze
Hipertireoidisms	Bariatriskās operācijas
Hiperparatireoidisms	Celiakija
D vitamīna deficīts	
Augšanas hormona deficīts	
1. vai 2. tipa cukura diabēts	
HEMATOĻĢISKAS SLIMĪBAS	SAISTAUDU SLIMĪBAS
Multiplās mielomas slimība	<i>Osteogenesis imperfecta</i>
Limfoma	<i>Ehlers—Danlo</i> sindroms
Leikoze	<i>Marfan</i> sindroms
Hroniska hemolītiska anēmija	Homocistinūrija
Sistēmiskā mastocitoze	
Diseminēta karcinoma	
MEDIKAMENTI	RETI IEMESLI
Glikokortikosteroīdi	Imobilizācija
Antikonvulsanti (piem., karbamazepīns)	Reimatoīdais artrīts
Heparīns	Hiperkalciūrija
Ķīmijterapijas medikamenti	<i>Anorexia nervosa</i>
Vairogdziedzera hormonus nomācoša terapija	
Androgēnu receptoru blokatori (piem., spironolaktons)	
Gonadotropīnu atbrīvojošā hormona analogi (piem., leiprofīds)	
Neiroleptiskie medikamenti (piem., haloperīdols)	
Antidepresanti (piem., citaloprams)	

vēžu skaits vidēji bija 850 gadījumi gadā, bet uz 100 000 iedzīvotāju vidēji bija 80 gadījumi. [12] Vīrietim risks dzīves laikā saslimt ar priekšdziedzera vēzi ir 17%, bet tikai 3% gadījumu šī slimība kļūst par viņa nāves cēloni. [10] ADT izmanto metastātiska vēža gadījumā, kā arī nemetastātiska audzēja gadījumā, lai izvairītos no slimības recidīva. Ar gadiem šo ārstēšanas metodi izmanto arvien biežāk, īpaši lokalizēta audzēja gadījumā, piemēram, 1990.—1999. gadā pieaugums bijis no 3,7% līdz 30,9%. ADT lietošanas dēļ ▶

3. ATTĒLS



testosterona līmenis pazeminās aptuveni 2 nedēļās kopš terapijas sākšanas, audzēja izmērs mazinās 80—90% pacientu. Atklāts, ka ADT būtiski neietekmē 25(OH)D vitamīna, parathormona vai kalcija līmeni serumā, bet mainās kaulaudu resorbcijas un kaulveides marķieru līmenis. [11] ADT dēļ KMB mazinās vairākās skeleta lokalizācijās. Būtisku KMB zudumu novēro pirmajā gadā pēc ADT sākšanas (no 1,5% līdz 4%), salīdzinot ar veselīgiem eugonādāliem vīriešiem un vīriešiem ar priekšdziedzera vēzi pēc operatīvas vai staru terapijas, kam neseko ADT. Vīriešiem pēc ADT sākšanas kaulu masas zudums ir 5—10 reizes lielāks nekā veselīgiem indivīdiem. [15] Ja šai pacientu grupai sāk pretosteoporozes terapiju, var samazināt ne tikai kaulu lūzumu risku, bet arī būtiski mazināt mirstību. [18]

Osteoporozes diagnostika vīriešiem

Pasaules Veselības organizācijas kritēriji osteoporozes diagnostikai sākotnēji tika izstrādāti, lai diagnosticētu osteoporozī sievietēm pēcmenopauzes vecumā. Palielinoties osteoporozes sastopamībai vīriešu populācijā, radās nepieciešamība uzzināt, vai vīriešiem un sievietēm ir vienādi kritēriji riska faktoru izvērtēšanā un osteodensitometrijas jeb *DXA* (*Dual X-ray absorptiometry*) rādītāju interpretācijā. Dati ir pretrunīgi. Atsevišķos pētījumos norādīts, ka nav statistiski ticamas atšķirības KMB un lūzumu riska novērtējumā sievietēm un vīriešiem, turpretī citos pētījumos tomēr atklāta dzimuma nozīme, turklāt šī īpatnība novērota galvenokārt gados jaunākiem pacientiem. Atšķirība kļūst mazāk ticama, pieaugot respondentu vecumam. Lielākajā daļā osteodensitometrijas aparātu programmatūrā ir dzimumam specifiska T skala. [13] ASV Nacionālā osteoporozes fonda (*National Osteoporosis Foundation*) un Endokrīnās biedrības (*Endocrine Society*), kā arī Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas izstrādātajās vadlīnijās rekomendē ar osteodensitometriju augšstilba kaula kakliņam un mugurkaula jostas daļas skriemeļiem noteikt KMB vīriešiem, kas vecāki par 70 gadiem, kā arī tiem, kas jaunāki par 50 gadiem, ja atklāti osteoporozes attīstības riska faktori (skat. iepriekš). Gadījumos, kad KMB augšstilba kaulā un mugurkaula skriemeļos nav izvērtējams vai ja priekšdziedzera vēža gadījumā pacientu ārstē ar ADT, mērījums jāveic arī apakšdelma kaulos. [14; 21]

Lai gan šobrīd nav rekomendāciju vīriešiem ar priekšdziedzera vēzi, šai pacientu grupai pirms ADT sākšanas par mērķtiecīgu uzskata KMB pārbaudi. [11]

Vīriešiem osteoporoze tiek diagnosticēta, ja KMB mērījums ir $\geq -2,5$ SD, bet osteopēnijai atbilst KMB pēc T skalas $\leq -1,0$ un $> -2,5$ SD. [5; 21] Endokrīnās biedrības vadlīnijās rekomendē izmantot arī *FRAX* (*Fracture risk assessment tool*) kalkulatoru, lai novērtētu kaulu lūzumu risku turpmākajos

10 gados, kā arī rūpīgi ievākt anamnēzi, noteikt laboratoriskos rādītājus: pilnu asinsainu, 25(OH)D vitamīna, kalcija līmeni serumā, parathormona, kreatinīna, aknu enzīmu un sārmainās fosfatāzes līmeni (skat. 3. attēlu). [14]

Kādā ASV klinikā veica pētījumu, kurā piedalījās 95 vīrieši un 344 sievietes vecumā pēc 50 gadiem ar spieķa kaula lūzumu. Secināts, ka turpmākās izmeklēšanas gaitā 53% sieviešu un tikai 18% vīriešu tika veikta KMB pārbaude jeb osteodensitometrija. Pašreizējās vadlīnijas rekomendē osteodensitometriju pēc kaula/kaulu lūzuma, bet jaunākie dati liecina, ka tā tiek veikta nepietiekamam skaitam vīriešu. [6]

Ārstēšana

ĀRSTĒŠANAS SĀKŠANA

Lēmums par osteoporozes ārstēšanu vīriešiem jāpieņem pēc klīniskās izmeklēšanas, lūzumu riska izvērtēšanas, laboratoriskajiem izmeklējumiem un KMB mērījumiem. [5] Pieņemot lēmumu tikai pēc KMB mērījumiem nedrīkst, jo tad tikai 10% vīriešu ar osteoporozī būtu nepieciešama ārstēšana. Jāņem vērā, ka apmēram 25% vīriešu ir kaulu lūzums pēc 60 gadu vecuma, lai arī KMB ir $-2,5$ SD. [14]

Jaunākajās vadlīnijās noteikts, ka jāsaik ārstēt ikviens vīrietis ar palielinātu kaulu lūzumu risku, proti:

- vīrieši, kam anamnēzē ir mugurkaula skriemeļu vai augšstilba kaula lūzums bez nozīmīgas traumas;
- vīrieši, kam anamnēzē nav mugurkaula skriemeļu vai augšstilba kaulu lūzuma, bet kam mugurkaula jostas daļas skriemeļos, augšstilba kaula kakliņā KMB ir $\geq -2,5$ SD;
- ja KMB ir no $-1,0$ līdz $-2,5$ SD, rekomendē izmantot vai nu *FRAX*, vai citu kaulu lūzumu riska novērtēšanas rīku. Ja augšstilba kaula kakliņa lūzumu risks turpmākajos 10 gados ir vairāk nekā 3% vai lielo lūzumu (piemēram, mugurkaula skriemeļu, augšstilba kaula kakliņa vai apakšdelma kaulu) risks ir vairāk par 20%;
- ASV Reimatologu asociācijas vadlīnijās noteikts, ka specifiska osteoporozes medikācija jāsaik vīriešiem, kas ilgstoši lieto glikokortikosteroīdus (prednizolonu vai tā ekvivalentu $> 7,5$ mg dienā). [5; 15; 16; 18; 21]

ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS

Pierādījumu osteoporozes ārstēšanai vīriešiem ir mazāk nekā sievietēm. Ir neliela apjoma pētījumi, kur efektivitātes izvērtēšanai izmantoti lielākoties tikai KMB mērījumi. [2; 6] Nedrīkst piemirst, ka ārstēšana nozīmē ne tikai medikamentu lietošanu, bet arī dzīvesveida faktoru maiņu, papildu D vitamīna un kalcija lietošanu, rehabilitāciju. Pacientiem jāiesaka pārtraukt smēķēšanu un nelietot alkoholu, veikt fiziskas aktivitātes (30—40 minūtes 3—4 reizes nedēļā). Nozīmīgi ir arī radīt drošu vidi kritienu profilaksei. Katru dienu vīrietim ar osteoporozī jāuzņem 1000—1200 mg kalcija,

D vitamīna deficīta gadījumā (seruma 25(OH)D vitamīna līmenis zem 30 ng/ml) papildus jālieto D vitamīns. [5; 18] Medikamentu izvēli pamato gan ASV Pārtikas un medikamentu kvalitātes novērtēšanas aģentūras un Eiropas Zāļu aģentūras dati, gan individuāli faktori, piemēram, osteoporozes izteiktība, iepriekšēji lūzumi anamnēzē, lielākā KMB zuduma lokalizācija, blakusslimības (čūlas slimība, malabsorbcija, ļaundabīgs audzējs), droša lietošana, blakusparādības un izmaksas. [14; 18] Osteoporozes ārstēšanai vīriešiem Eiropā un ASV pieņemtie medikamenti ir alendronāts, risedronāts, zoledronskābe, stroncija ranelāts (Eiropā, bet ne ASV), denosumabs un teriparatīds. [4; 5; 16; 21] Katram no medikamentiem osteoporozes ārstēšanā ir savi trūkumi un priekšrocības.

Bisfosfonāti

Bisfosfonāti ir pirmās izvēles medikamenti vīriešiem ar osteoporozī. Alendronāts un risedronāts jālieto perorāli katru dienu vai vienu reizi nedēļā. [5] Lietojot šos perorālos medikamentus, svarīga ir pacienta līdzestība, jo medikamenti jālieto tukšā dūšā no rīta un pēc to lietošanas 30 minūtes jāatrodas vertikālā stāvoklī. Alendronāts efektīvi palielina KMB mugurkaula skriemeļos un augšstilba kaula kakliņā, samazina mugurkaula skriemeļu lūzumu risku. Risedronāts samazina mugurkaula skriemeļu un augšstilba kaula kakliņa lūzumu risku. Zoledronskābe ir vēnā ievadāms bisfosfonāts, kas paaugstina kaulveides marķieru līmeni serumā un vīriešiem palielina KMB. Zoledronskābi lieto vienu reizi gadā.

Jāņem vērā, ka bisfosfonātus nedrīkst lietot pacientiem ar traucētu nieru funkciju (glomerulu filtrācijas ātrums 30–35 ml/min.), tos parasti nelieto ilgāk kā vidēji 5 gadus. Lietojot bisfosfonātus ilgstoši, pacients rūpīgi jānovēro, jo var attīstīties medikamentu blakusparādības — gastroezofageālais reflukss, peptiskas čūlas, barības vada vēzis, atipiski augšstilba kaula lūzumi vai žokļa osteonekroze. Pēc zoledronskābes ievades var novērot gripai līdzīgus simptomus.

Teriparatīds

Teriparatīds ir vienīgais anaboliskas darbības medikaments osteoporozes ārstēšanā. To subkutānas injekcijas veidā lieto katru dienu, un tas var mazināt pacientu līdzestību. Teriparatīds palielina KMB augšstilba kaula kakliņā, mugurkaula skriemeļos un samazina jaunu skriemeļa lūzumu risku. [5] Tas ir labi panesams medikaments, tomēr mēdz būt blaknes, piemēram, slikta dūša un krampji kāju muskuļos. Īslaicīgu hiperkalciēmiju novēro 4–6 stundas pēc injekcijas, bet tas neietekmē teriparatīda izmantošanu turpmākajā ārstēšanā. [4] Jāatzīmē arī tas, ka pētījumos ar dzīvniekiem aprakstīti daži no devas atkarīgi osteosarkomas attīstības gadījumi, novēroti divi osteosarkomas klīniskie gadījumi pacientiem, kas lietoja šo medikamentu. [5]

Stroncija ranelāts

Stroncija ranelāts ir vienīgais duālas darbības medikaments osteoporozes ārstēšanai — tas reizē veicina kaulaudu veidošanos un kavē kaulaudu resorbciju. [21] 2010. gadā tika veikts divkārt maskēts pētījums ar iedalījumu pēc nejaušības principa *MALEO (MALE Osteoporosis)*, kur tika salīdzināta stroncija ranelāta efektivitāte vīriešu osteoporozes ārstēšanā. Šajā pētījumā secināja, ka osteoporozes ārstēšanā vīriešiem stroncija ranelāts ir tikpat efektīvs kā sievietēm pēcmenopauzes vecumā. [22] Notika arī papildu pētījums *CASIMO (Comparing Alendronate and Strontium ranelate In Male Osteoporosis)*, kur salīdzināja stroncija ranelāta un alendronāta efektivitāti osteoporozes ārstēšanā vīriešiem. Pētījumā pierādīja, ka stroncija ranelāts vīriešiem ar osteoporozī palielina KMB skriemeļos efektīvāk nekā alendronāts (5,8% pret 4,5%); izvērtējot KMB augšstilba kaulā, stroncija ranelāta grupā KMB palielinājās par 3,5%, alendronāta grupā — par 2,7%. [21; 23]

2013. gada aprīlī, apokopojot pētījumu datus, Eiropas Zāļu aģentūra iepazīstināja ar jaunumiem stroncija ranelāta lietošanā — stroncija ranelāta lietotāju grupā, salīdzinot ar placebo grupu, novēroja nopietnus kardiovaskulārus notikumus. [24] Lai minimizētu iespējamo risku, pirms stroncija ranelāta lietošanas rekomendēts izvērtēt pacientu kardiovaskulāro risku, bet gadījumā, ja pacientam attīstās koronārā sirds slimība, perifēro artēriju slimība vai cerebrovaskulāra slimība vai ja pacientam ir nekontrolēta hipertensija, stroncija ranelāta lietošana ir jāpārtrauc. Ārstēšanas laikā ik pēc 6–12 mēnešiem jāizvērtē kardiovaskulārais risks. [25]

Denosumabs

Jaunākais medikaments, kas apstiprināts vīriešu osteoporozes ārstēšanai, ir cilvēka monoklonālā anti-viela jeb denosumabs. [3; 4; 5] Denosumabs specifiski saistās ar osteoblastu sintezēto *RANK-L*, tāpēc šis ligands nevar saistīties ar dabisko receptoru uz osteoklastu virsmas — *RANK*: nenotiek osteoklastu aktivācija, diferenciācija un nobriešana, uzlabojas kortikālā un trabekulārā kaula struktūra un minerālais blīvums (skat. 2. attēlu). Denosumabu lieto 60 mg subkutānas injekcijas veidā augšdelmā, augšstilbā vai vēdera priekšējā sienā, medikamentu ievada ar speciālu pilnšļirci. Injekcija jāveic vienreiz 6 mēnešos, kas būtiski uzlabo pacientu līdzestību, salīdzinot ar citiem osteoporozes ārstēšanā izmantotajiem medikamentiem. Papildu ieguvums ārstēšanā ar denosumabu — nav nepieciešama regulāra nieru funkcijas kontrole, jo medikaments neeliminējas caur nierēm. Lai gan denosumabu var lietot pacientiem ar hronisku nieru slimību, jāņem vērā: ja pacientam glomerulu filtrācijas ātrums < 30 ml/min. vai pacientam veic dialīzi, palielinās hipokalciēmijas attīstības risks. [20]

Sākotnēji ASV Pārtikas un medikamentu kvalitātes novērtēšanas aģentūra apstiprināja denosumaba lietošanu sievietēm pēcmenopauzes vecumā ar osteoporozī un palielinātu kaulu lūzumu risku (pētījums *FREEDOM — Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*, 2009. gads). Pēc gada denosumabam tika apstiprināta jauna indikācija — tika pierādīta medikamenta efektivitāte sievietēm ar krūts dziedzeru vēzi un aromatāzes inhibitoru lietošanu (piemēram, tamoksifēns). [5]

Līdztekus pētījumiem par denosumaba efektivitāti sieviešu populācijā tika sākts pētījums par denosumaba lietošanu vīriešiem ar priekšdziedzera vēzi, kam izvēlēta ADT. [17] Pētījumi par denosumaba efektivitāti šai pacientu grupai bija nepieciešami, jo, lietojot bisfosfonātu grupas medikamentus, novēroja sliktāku līdzestību, salīdzinot ar citiem pacientiem bez priekšdziedzera vēža un ADT. [18] Jāņem vērā, ka šiem pacientiem jau ir diagnosticēts vēzis un ADT rada būtiskas blaknes, kas pasliktina dzīves kvalitāti. [19] Līdzestību denosumaba lietošanai uzlabo arī iespēja to ievadīt reizē ar ADT izmantojamo gonadotropīnu atbrīvotājhormona analogu ik pēc 3 mēnešiem. [18]

2009. gadā tika publicēti divkārt maskēta daudzcentru kontrolēta pētījuma ar iedalījumu pēc nejausības principa rezultāti par denosumaba lietošanu vīriešiem ar priekšdziedzera vēzi un ADT. Šajā pētījumā 734 pacienti saņēma denosumabu 60 mg vienu reizi 6 mēnešos subkutānas injekcijas veidā, tāds pats skaits pacientu bija placebo grupā. Pacientus novēroja 24 mēnešus un secināja, ka KMB mugurkaula skriemeļos par 5,6% pieauga denosumaba pacientu grupā, bet placebo pacientu grupā KMB samazinājās par 1% ($p < 0,001$). Šo atšķirību novēroja jau pēc medikamenta pirmās ievades reizes. Arī augšstilba kaulā (4,8%), augšstilba kaula kakliņā (3,9%) un spieķa kaula distālajā trešdaļā (5,5%), salīdzinot ar placebo grupu, novēroja KMB pieaugumu ($p < 0,001$). Pacientiem, kam ievadīja denosumabu, retāk konstatēja skriemeļu lūzumus, salīdzinot ar placebo (1,5% vs. 3,9%). [17]

2012. gadā notika pētījums *ADAMO (A multicenter, randomized double-blind, placebo controlled study to compare efficacy and safety of Denosumab versus placebo in Males with Osteoporosis)*, lai izteiktu secinājumus par denosumaba efektivitāti, ārstējot osteoporozī vīriešiem. Šis bija divkārt maskēts daudzcentru pētījums ar iedalījumu pēc nejausības principa, kurā salīdzināja denosumaba lietošanu grupu ar placebo (katrā 242 vīrieši ar osteoporozī). Pēc 12 mēnešus ilgas denosumaba lietošanas KMB mugurkaula skriemeļos palielinājās par 5,7%, augšstilba kaulā par 2,1% un par 0,6% spieķa kaula distālajā trešdaļā, salīdzinot ar placebo grupu. Pētījumā secināts, ka denosumaba lietošana vīriešiem ar osteoporozī ir droša un efektīva, jo samazina kaulu resorbciju un palielina kaulu minerālo blīvumu. Pēc šā pētījuma rezultātiem ASV Pārtikas un medikamentu kvalitātes novērtēšanas aģentūra 2012. gadā apstiprināja jaunu denosumaba lietošanas indikāciju — vīriešiem ar osteoporozī un augstas pakāpes lūzumu risku. 2014. gadā šī indikācija tika apstiprināta arī Eiropā. [5]

Biežākās blaknes pēc denosumaba lietošanas: muguras un locītavu sāpes, nazofaringīts un aizcietējumi. Tomēr, apkopojot pētījumu rezultātus, var secināt, ka denosumabs ir drošs un efektīvs medikaments osteoporozes ārstēšanā vīriešiem. Papildu ieguvums ir laba pacientu līdzestība, jo medikaments jāinjicē tikai divas reizes gadā. Denosumabs īpaši piemērots vīriešiem, kam novēro citu medikamentu nepanesību (piemēram, alerģiskas reakcijas, gremošanas sistēmas traucējumus, lietojot bisfosfonātus, vai nespēju atrasties vertikāli vai sēdus stāvoklī pēc medikamenta ieņemšanas) vai kam ir hroniska nieru slimība. [5]

Pētījumi osteoporozes ārstēšanā vīriešiem turpinās: pašreiz pēta divu jaunāko medikamentu — odanacitaba (selektīvs katēpsina K cisteīna proteāzes inhibitoris) un romosozumaba (cilvēka monoklonālās antivielas pret sklerostīnu) — efektivitāti. [6]

Diagnostikas un rīcības algoritmu vīriešu osteoporozes gadījumā skat. 3. attēlā. ●

SAISTĪTIE RAKSTI NO WWW.DOCTUS.LV

Aktuālais par osteoporozī.
Veltījums Pasaules
Osteoporozes dienai Latvijā
Mukāne M., Rasa I. | Decembris 2014



<http://ejuz.lv/211>

Osteoporozē vīriešiem.
Nepietiekami novērtēta,
bet aktuāla problēma Latvijā
Avotiņa G., Andersone D., Pavliņa I.,
Rasa I. | Oktobris 2013



<http://ejuz.lv/hg>

LITERATŪRA

1. Drake MT, et al. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2012.
2. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocrine reviews*, 2008.
3. Banu J. Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men. *Drugdesign, Development and Therapy*, 2013.
4. Adler RA. Osteoporosis in men: insights for the clinician. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2001.
5. Sidauskas KM, Sutton EE, Biddle MA. Osteoporosis in men: epidemiology and treatment with denosumab. *Clinical Intervention in Aging*, 2014.
6. Schieszer J. Osteoporosis Significantly Underdiagnosed, Undertreated in Men; pieejams tiešsaistē <http://www.endocrinologyadvisor.com/osteoporosis-in-men/article/395415/2/>, 2015.
7. Finkelstein JS. Epidemiology and etiology of osteoporosis in men, pieejams tiešsaistē: www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-osteoporosis-in-men?2015
8. Melton LJ, et al. Perspective. How many women have osteoporosis? *Journal of Bone Mineral Research*, 1992.
9. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Research and Therapy*, 2007.
10. Menis A. Dažādi aspekti prostatas vēža diagnostikā un ārstēšanā. *Doctus*, 2006/dec.
11. Greenspan SL. Approach to the Prostate Cancer Patient with Bone Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008.
12. Nacionālais veselības dienests, Statistikas dati par 2010. gadu (ir arī salīdzinājums ar iepriekšējiem gadiem), tiešsaistē: www.vmnvd.gov.lv/lv/33-statistika
13. Khosla S. Update in male osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010.
14. Watt NB, et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012.
15. Greenspan S, et al. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005.
16. Watts NB. Osteoporosis in men. *Endocrine practice*, 2013.
17. Smith MR, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2009.
18. Adler RA, Gill RS. Clinical utility of denosumab for treatment of bone loss in men and women. *Clinical interventions in aging*, 2011.
19. Kim HS, Freedland SJ. Androgen deprivation therapy in prostate cancer: anticipated side-effects and their management. *Current opinion in supportive and palliative care*, 2010.
20. Adler RA. Osteoporosis in men. *Osteoporosis: Diagnosis and Management*, 2013.
21. Rasa I. ar līdzautorēm; LOKMSA. Osteoporozes klīniskās vadlīnijas, 2011.
22. Kaufman JM, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013.
23. Ringe JD. Osteoporosis in men. *Medicographia*, 2010.
24. European Medicines Agency, Strontium ranelate (Protelos): risk of serious cardiac disorders — restricted indications, new contraindications, and warning. *Drug Safety Update*, 2013.
25. Zāļu Valsts aģentūra, Protelos/Osseor (stroncium ranelatum) zāļu apraksts; tiešsaistē www.zva.gov.lv/; 2014