



Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo
slimību asociācija

aslimnica
RĪGAS AUSTRUMU KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA

Pasaules Osteoporozes Diena
20. oktobris

 RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

AMGEN

GKS izraisīta osteoporoze (GIOP)

Veltīts: Pasaules Osteoporozes Diena
20. oktobris

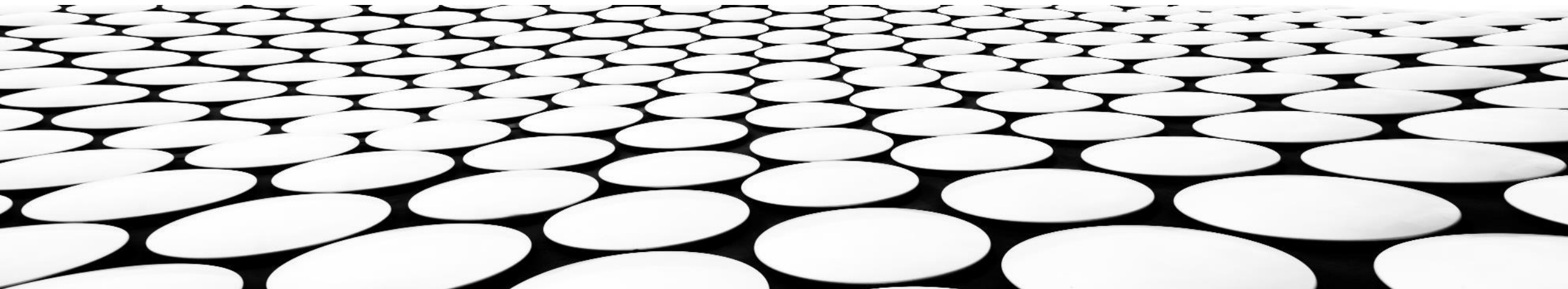
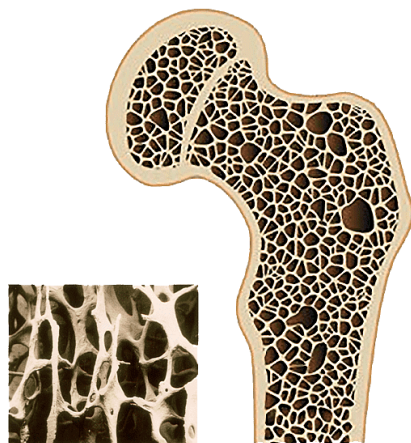
Ingvars Rasa

LOKMSA prezidents

RAKUS stacionārs Gaļezers

Rīgas Stradiņa Universitāte

07.10.2022

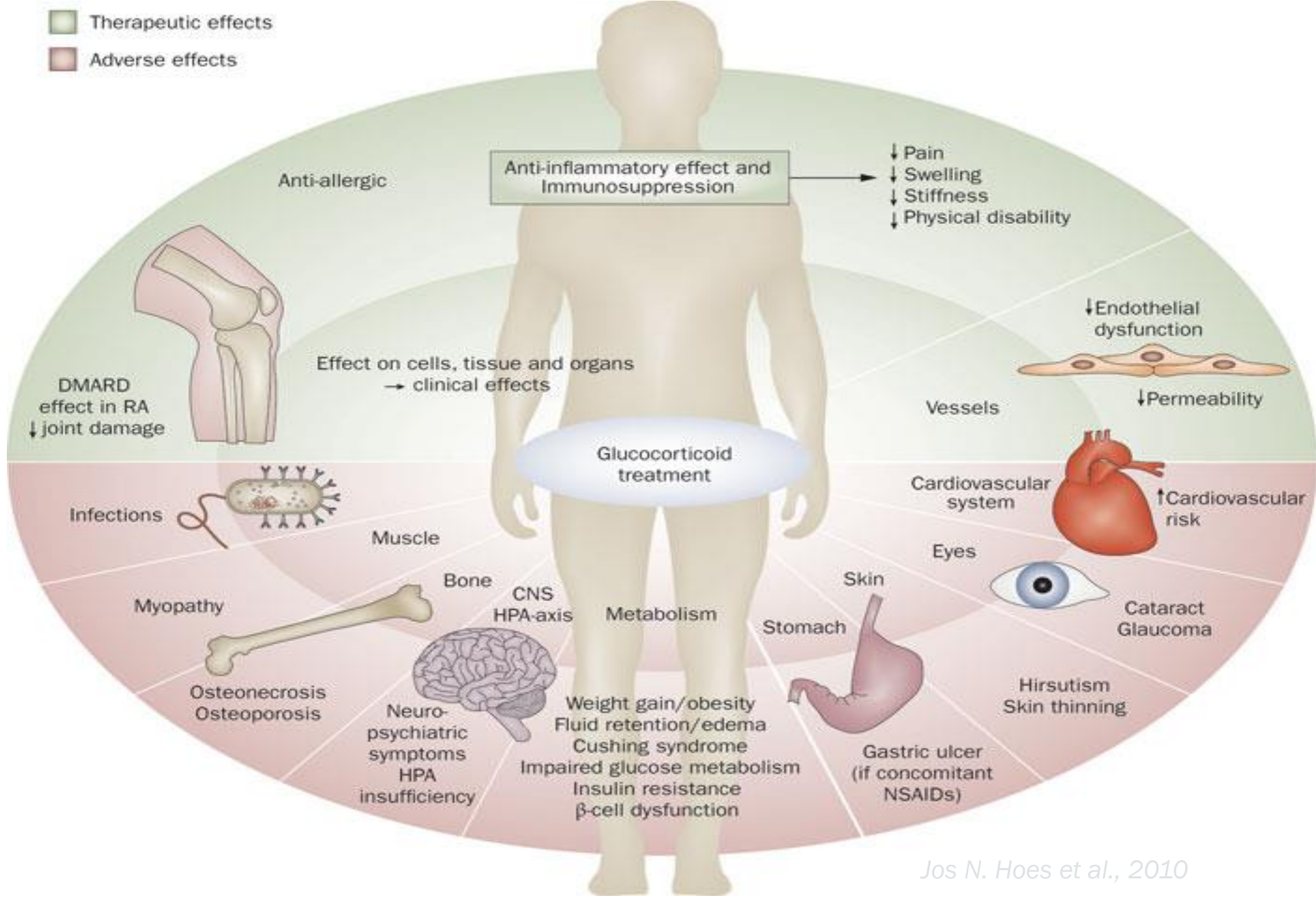


OSTEOPOROZES KLĪNISKĀ KLASIFIKĀCIJA

- **Primāra osteoporozē**
 - **Pēcmenopauzes osteoporozē**
 - Vecuma vai senīla vai involūcijas osteoporozē
- **Sekundārā osteoporozē**
 - **Medikamentu izraisīta osteoporozē, piemēram, glikokortikosteroīdu izraisīta osteoporozē (M80.4 vai M81.4)**
 - Ģenētiskās slimības
 - Endokrīnās slimības un traucējumi
 - Hipogonādisms
 - Gastrointestinālās slimības
 - Reimātiskās un saistaudu slimības
 - Hematoloģiskās slimības
 - Citas saslimšanas
- **Idiopātiskā osteoporozē**

Therapeutic effects

Adverse effects



GIOP EPIDEMIOLOĢIJA UN AKTUALITĀTE

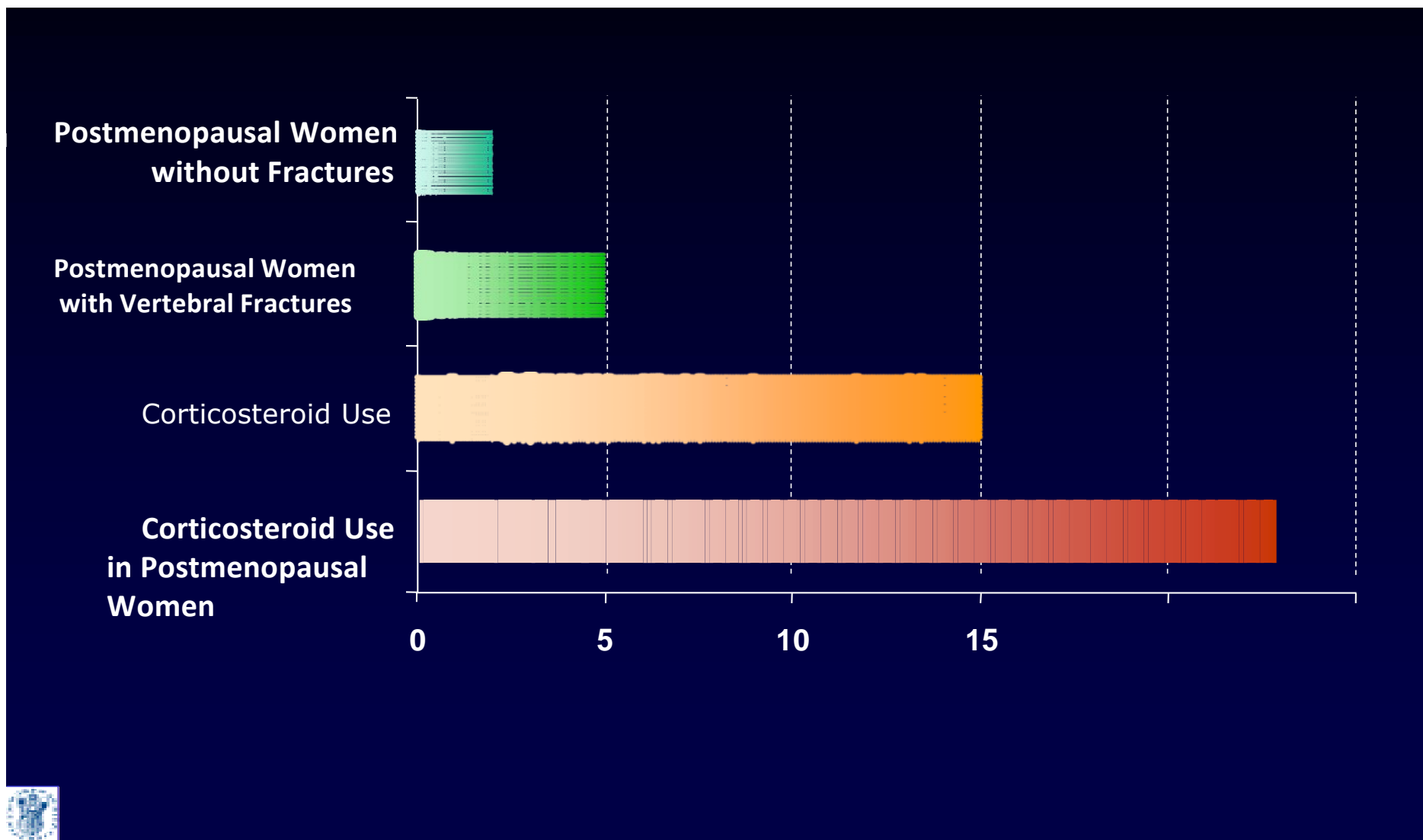
- Perorālo GKS (turpmāk – GKS) lietošana ir **viens no biežākajiem sekundārās osteoporozes (OP) cēloņiem**. GKS izraisīta osteoporoze (GIOP) ir visbiežākā pasaulē OP forma gados jauniem cilvēkiem.
- 0,5–1% pasaules iedzīvotāju lieto GKS, 3% pieaugušo lieto GKS, bet palielinoties vecumam, GKS lietotāju skaits palielinās.
- 4,6% sieviešu pēcmenopauzē lieto GKS. *(Lekamwasam S et al., 2012)*
- 22% no visiem GKS lietotājiem ilgstoši saņem lielas GKS devas (>7,5 mg/dienā >6 mēn.).

GIOP IZRAISĪTU LŪZUMU EPIDEMIOLOĢIJA

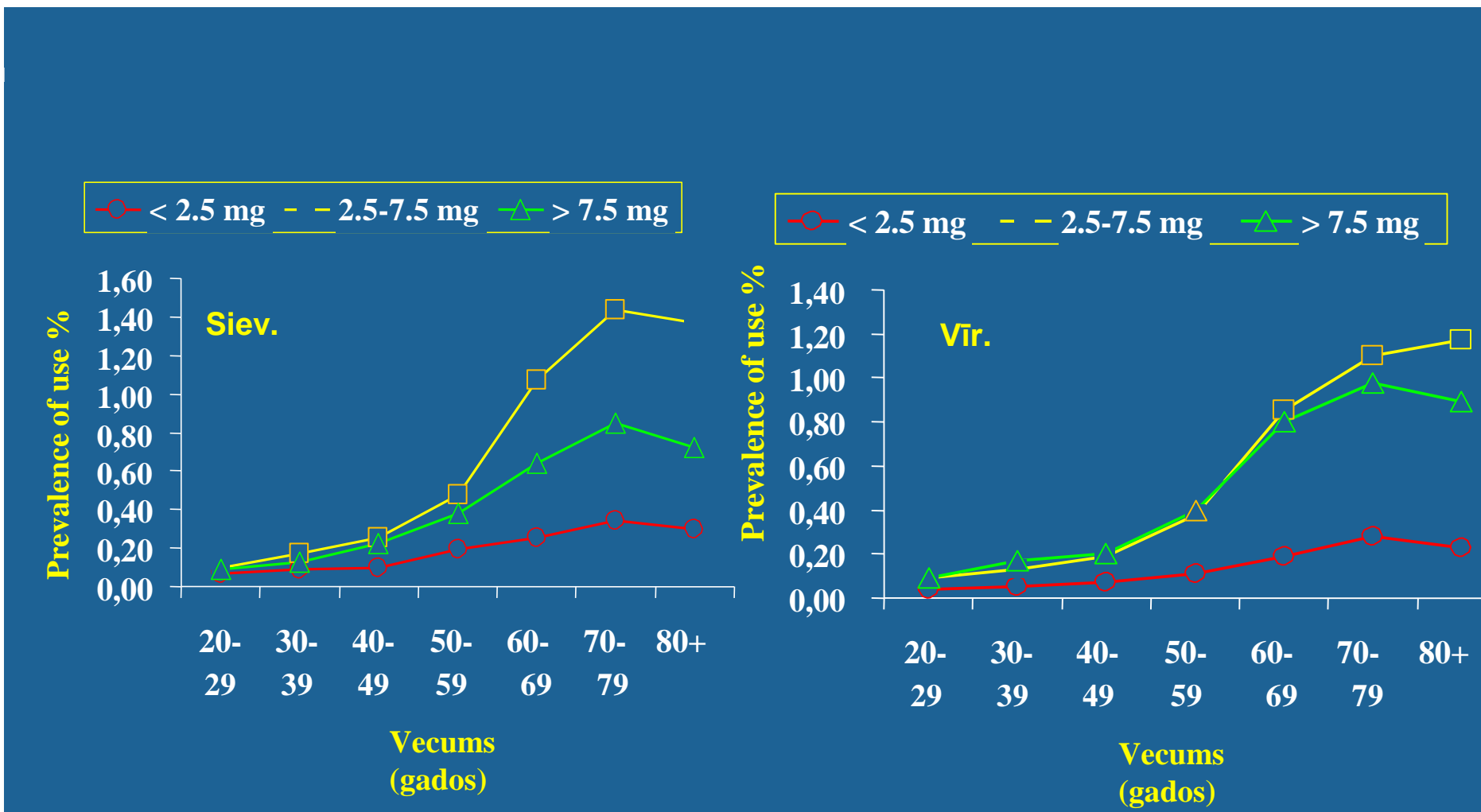
(1)

- **Lūzumi attīstās 50% GKS lietotāju.** (*Canalis E et al., 2007*)
- **GIOP attīstās jau pie devas 2,5 mg prednizolona / dienā (vai tā ekvivalenta).** (*van Staa TP et al., 2000, 2003, 2006; Compston J., 2010; Hofbauer LC et al., 2010; Maricic M., 2011; Weinstein RS, 2011; Steinbuch M et al., 2004; Kanis JA et al., 2004*)
- **Lūzumu risks strauji palielinās, ja perorālos GKS lieto devās 5,0–7,5 mg/dienā un vēl lielākās devās.** (*van Staa TP et al., 2002*)
- **GKS izraisa daudzkārt! smagāku osteoporozi un lūzumi attīstās daudz ātrāk, un lielākā skaitā nekā osteoporoze un tās izraisīti lūzumi, kas attīstās pēcmenopauzē!**

LŪZUMU BIEŽUMU SALĪDZINĀJUMS: GIOP UN SIEVIETĒM AR PĒCMENOPAUZES OSTEOPOROZI! **IESKATĀTIES!**



PERORĀLO GKS EFEKTI ATKARĪBĀ NO DEVAS, VECUMA, DZIMUMA



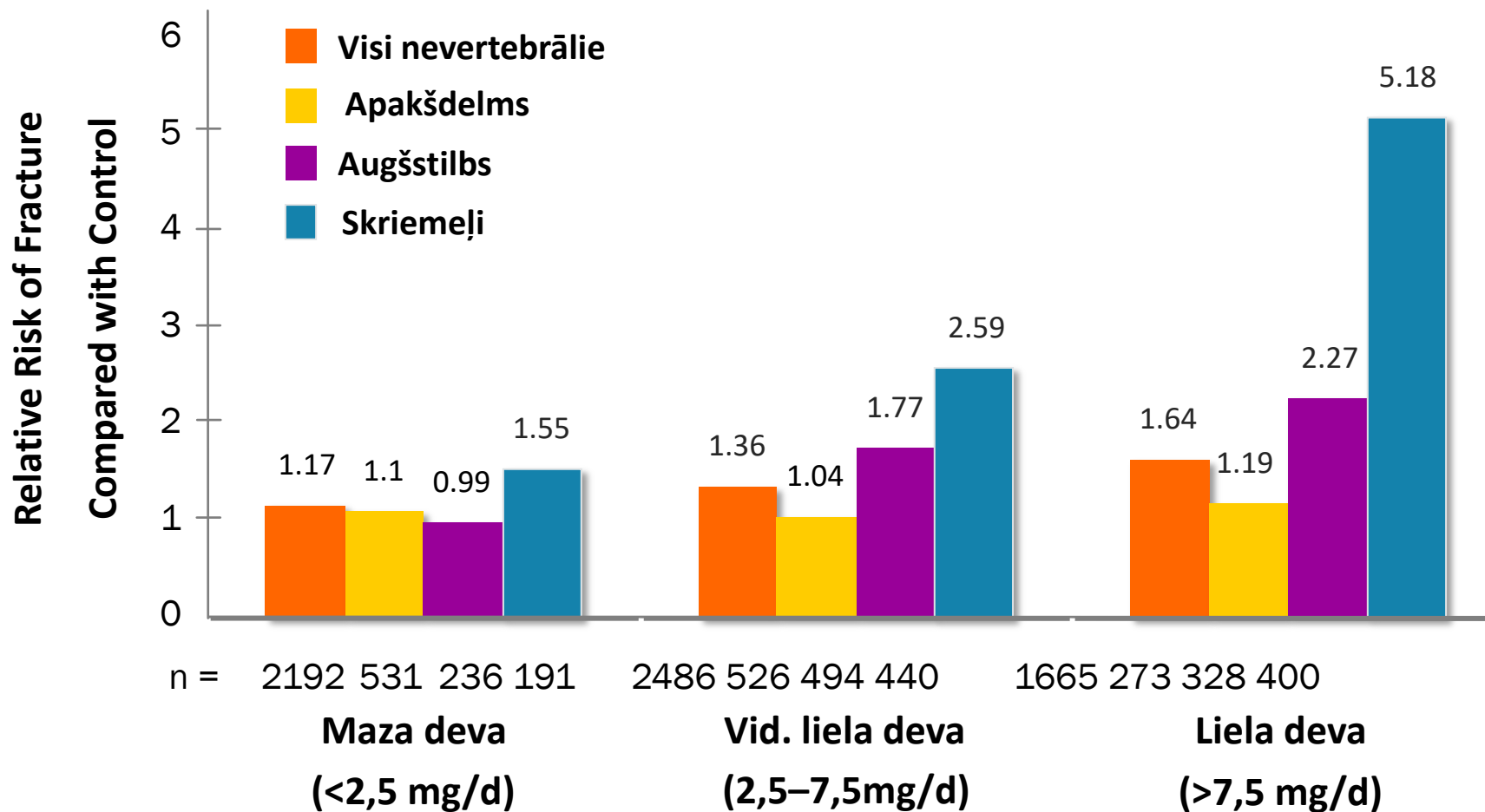
GIOP IZRAISĪTU KMB IZMAIŅAS

(2)

- **KMB zudums ir bifāzisks:**
 - pirmā gada laikā 10–20% (**trabekulārie kauli**>kortikālie kauli), (citur minēts: 5%)
 - un 2–3% vēlākajos gados, (citur minēts: 0,5–1%)
 - un papildus vēl arī kortikālo kaulu zudums 2–3%/gadā.
- **Tas izskaidro lūzuma riska 30 dienu laikā pēc GKS uzsākšanas un lūzuma riska palielināšanos par 75% jau pirmajos 3 mēn.!**
- Pārtraucot GKS lietošanu, lūzumu risks lēni un graduāli samazinās, taču visbiežāk reziduālais risks saglabājas.

(de Vries F et al., Arthritis Rheum., 2007)

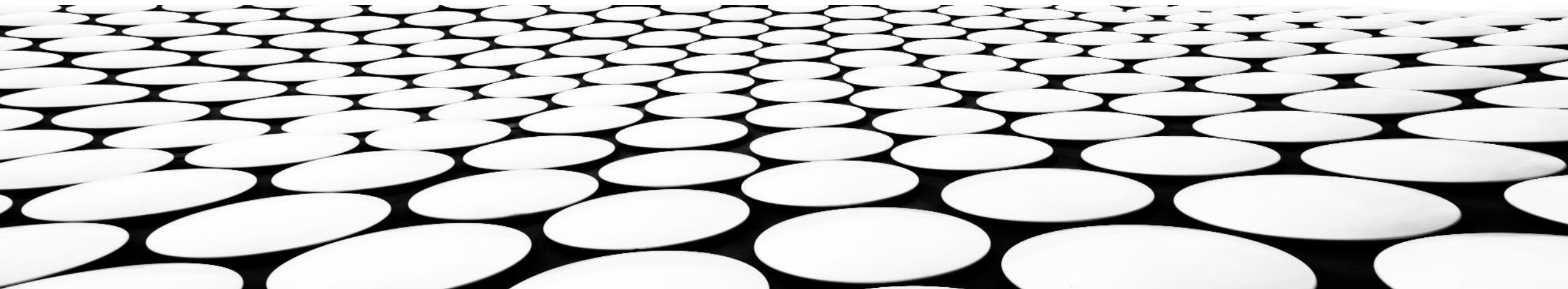
GIOP UN GKS DEVA: PALIELINĀTS LŪZUMU RISKS IR PAT GKS DEVAS <2,5 MG/DIENĀ GADĪJUMĀ!



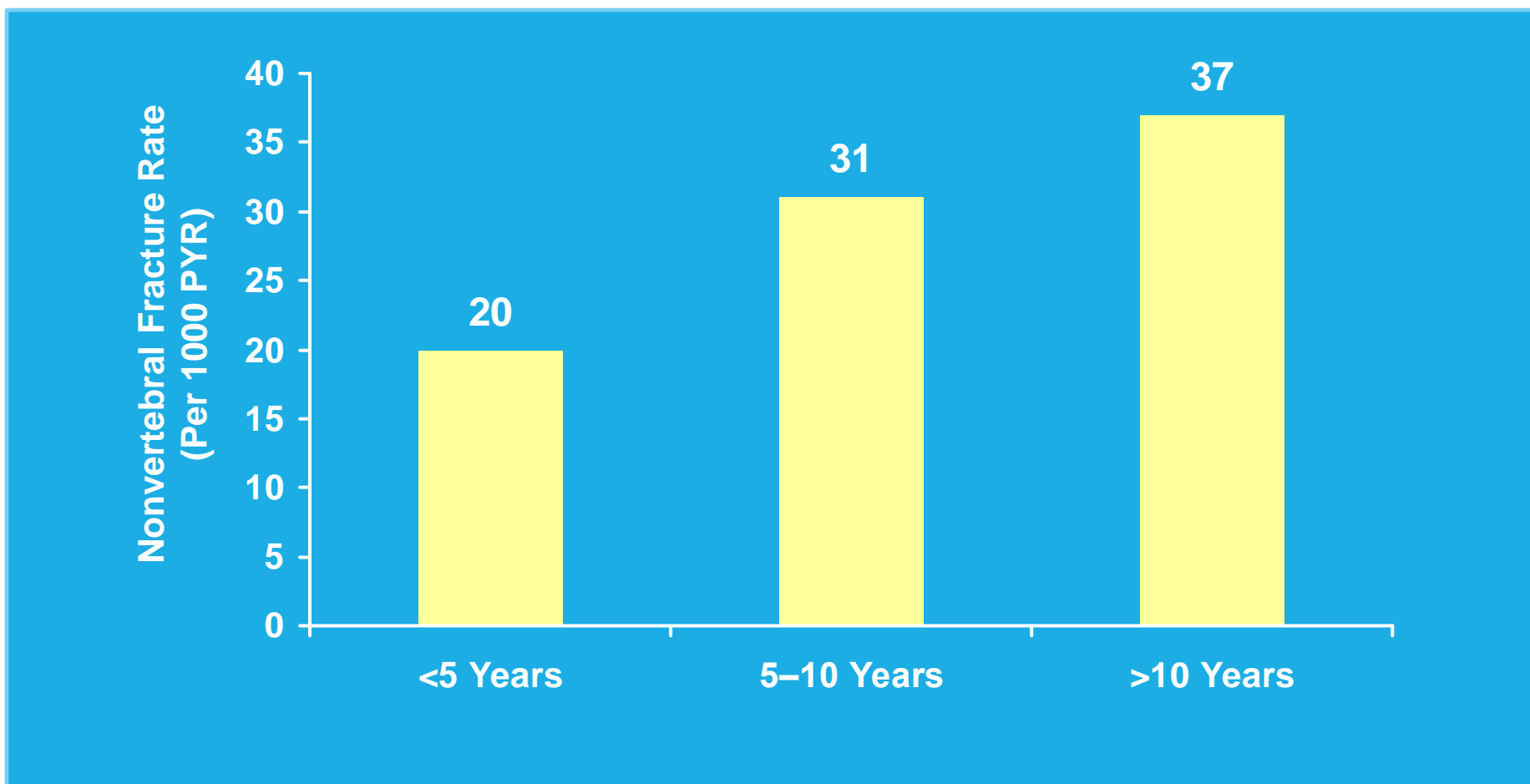


Jāņem vērā, ka GKS kumulatīvā deva cieši korelē ar KMB samazināšanos nevis GKS dienas deva!

van Staa TP et al., 2000



GIOP UN GKS LIETOŠANAS ILGUMS: GIOP IZRAISĪTS LŪZUMU RISKS ATKARĪBĀ NO GKS LIETOŠANAS ILGUMA



GIOP UN GKS LIETOŠANAS ILGUMS

(1)

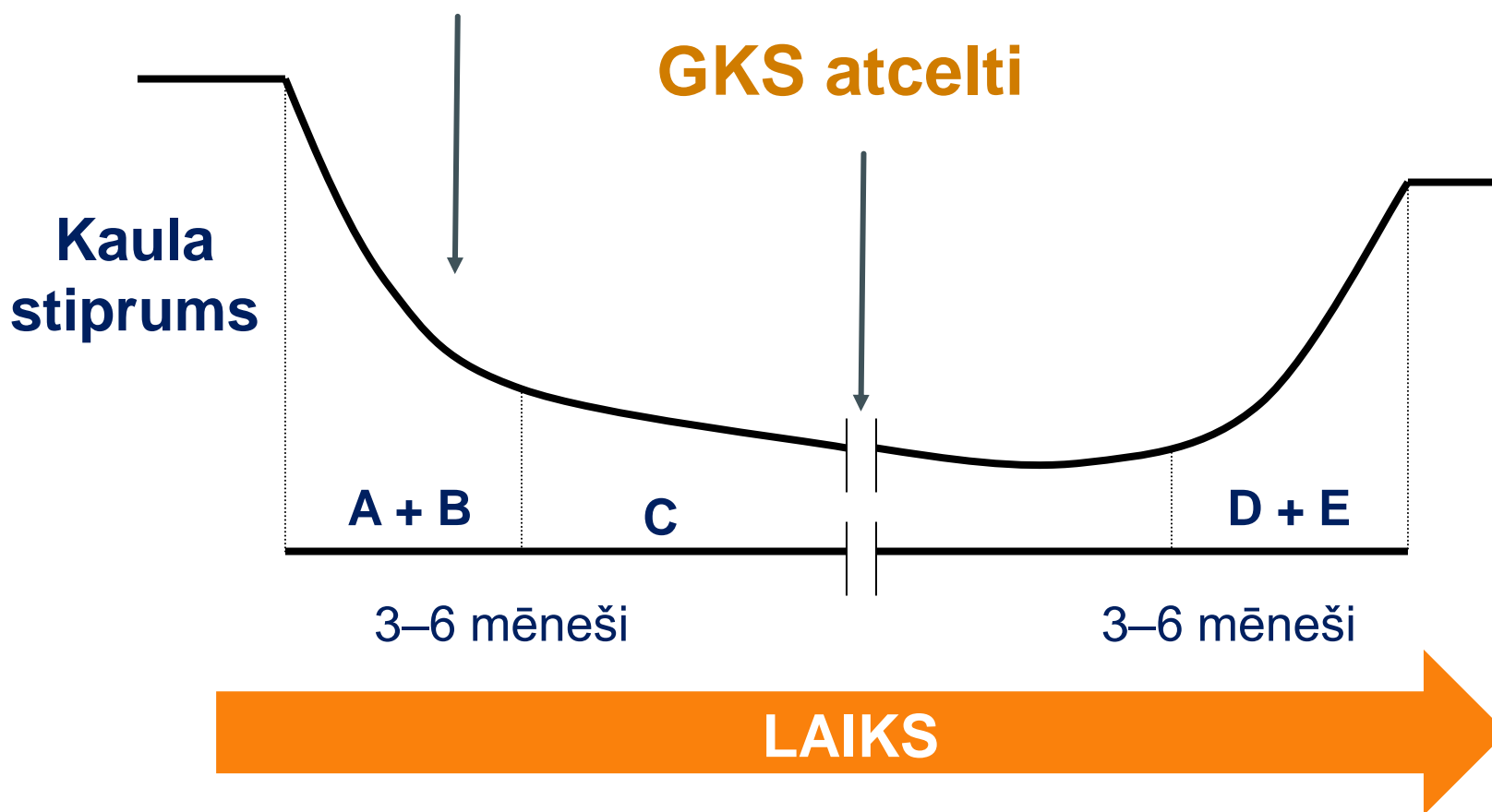
- Vislielāko lūzumu risks konstatē pēc GKS lietošanas uzsākšanas jau 3.–6. mēn., kad notiek g.k. vertebrālie lūzumi.
- Pirmo 3 mēn. laikā pēc GKS lietošanas sākuma (atkarībā no GKS devas) kaulu lūzumu risks palielinās līdz pat 2–5 reizēm jau pirms KMB pārmaiņas konstatē ar DXA.

(van Staa TP et al., 2000)

GKS EFEKTI UZ KAULIEM

GKS lietošana

GKS atcelti



- A** = osteocītu apoptoze, kas izraisa kaula kvalitātes zudumu
- B** = straujš kaulu masas zudums sakarā ar resorbijas palielināšanos
- C** = defektu akumulācija, sakarā ar supresēto remodelēšanu
- D** = defektu labošana
- E** = osteocītu atjaunošanās

Manolagas et al., 2000

GIOP RISKĀ FAKTORI (PĒC WHO UN ACR)

(1)

- **Samazināts KMI (<24 kg/m²)**
- **Pacienta vecums**
 - 60–80 g.v. pacientam, salīdzinot ar 18–31 g.v. pacientu, vertebrālo lūzumu risks ir 26 reizes lielāks!
- **Iepriekš notikuši osteoporozes izraisīti lūzumi**
- **Ģimenes locekļiem anamnēzē augšstilba kaula kakliņa lūzums**
- **Smēķēšana**
- **Liela GKS dienas deva vai liela GKS kumulatīvā deva, vai ilgs GKS terapijas ilgums.**
- **Osteoporozes lūzumu risks palielinās, palielinoties GKS devai un GKS terapijas ilgumam!**
- **Reimatoīdais artrīts vai cita iekaisīga pamatslimība**
 - Piemēram, reimatiskā polimialģija, HOPS, iekaisīgās zarnu slimības



Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo
slimību asociācija

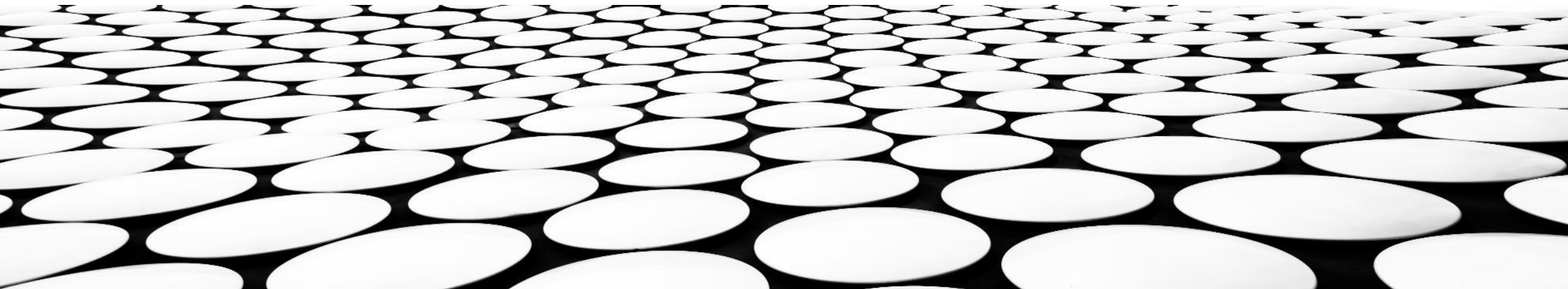
aslimnica
RĪGAS AUSTRUMU KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA

Pasaules Osteoporozes Diena
20. oktobris

 RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

AMGEN

GIOP laboratorā diagnostika



LABORATORISKIE IZMEKLĒJUMI

(1)

- Laboratoriskie izmeklējumi jāveic pirms GKS terapijas uzsākšanas **un tās laikā**.
Asins serumā jānosaka:
 - p.as.a. un EGĀ
 - Kreatinīns, GFĀ
 - kalcijs
 - **glikozes līmenis**
 - **kālijs**
 - sārmainā fosfatāze
 - **25(OH)D vitamīns**
 - PTH
 - TSH
 - **lipīdu spektra rādītāji**
 - **Kalcijs 24 st. urīnā**

GIOP DIAGNOSTIKA AR DXA (OSTEODENSITOMETRIJU)

- **GIOP diagnostika jāveic pielietojot DXA un osteoporozes ārstēšana sievietēm un vīriešiem pēc 50 gadu vecuma jāuzsāk, ja skriemeļos vai augšstilba kaulā T skalas rādītāji ir $\leq -1,5$ SD!**
- **Visoptimālāk – DXA jāveic pirms GKS terapijas sākšanas.**
- **Pirmajā terapijas gadā ar GKS DXA jāatkārto ik pēc sešiem mēnešiem un pēc tam – reizi 12 mēnešos.**



Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo
slimību asociācija

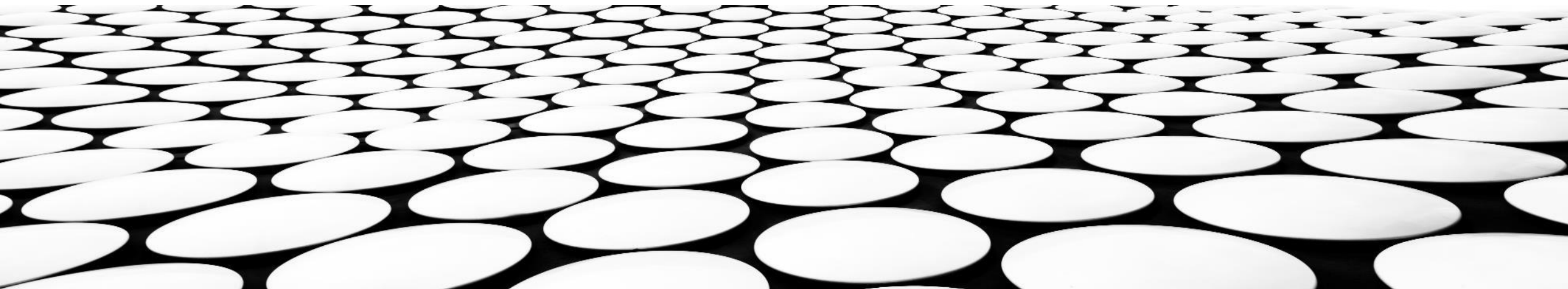
aslimnica
RĪGAS AUSTRUMU KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA

Pasaules Osteoporozes Diena
20. oktobris

 RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

AMGEN

Patofizioloģija

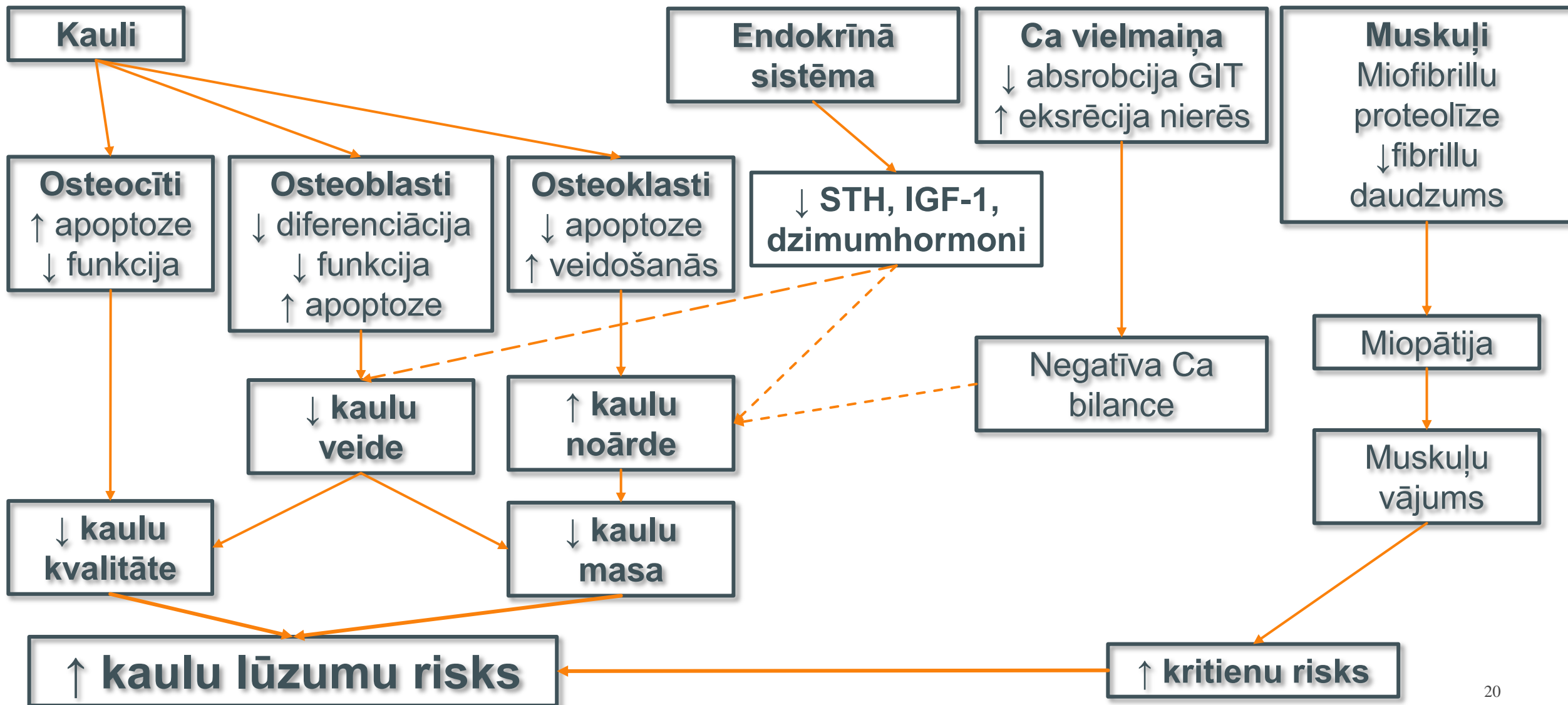


GIOP PATOFIZIOLOĢIJA: GKS IETEKME UZ KAULAUDIEM

- GKS dramatiski samazina kaulu formēšanās ātrumu un osteoblastu skaitu, tiešā veidā inhibē osteoblastus, samazina osteocītu aktivitāti un skaitu. GKS lietošana saistīta ar samazinātu osteocītu dzīvotspēju.
- Palielinās osteoblastu un osteocītu apoptoze un ↓ dzīvotspēja (palielinoties caspase 3 aktivitātei).
- Samazinās osteoblastu funkcija GKS antianaboliskās darbības rezultātā – samazinās STH, IGF-1, IGF-BP₃₋₄₋₅.
- Pretēji tam, GKS palielina IGF-BP transkripciju, samazinot IGF-2, kas ir lokāls osteoblastu regulators. IGF-2 ir vissvarīgākais osteoblastu lokālais regulators to diferenciācijā un nobriešanā.

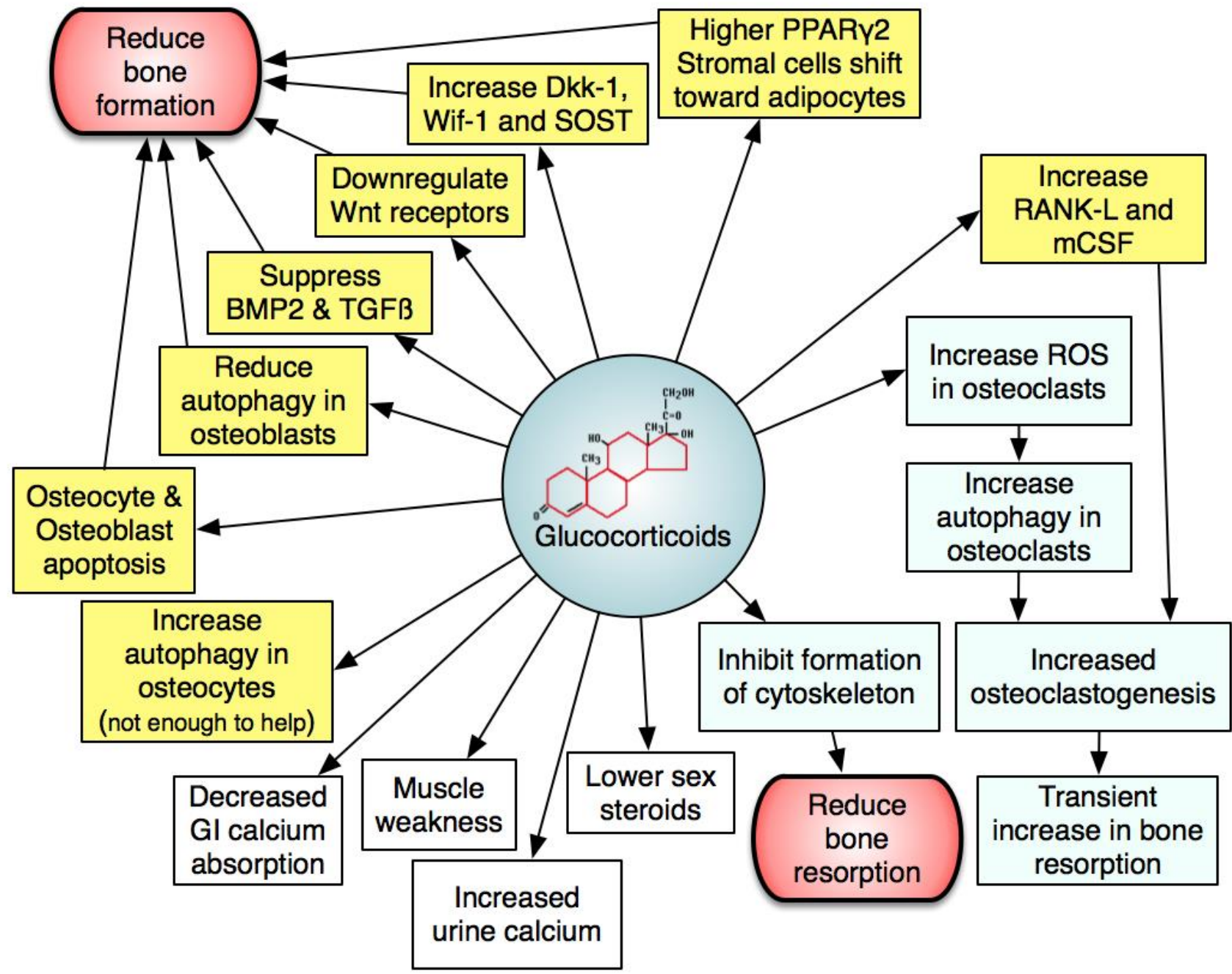
GIOP PATOFIZIOLOĢIJA: GLIKOKORTIKOSTEROĪDU DARBĪBA

Canalis et al, 2007



GIOP PATOFIZIOLOĢIJA







Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo
slimību asociācija

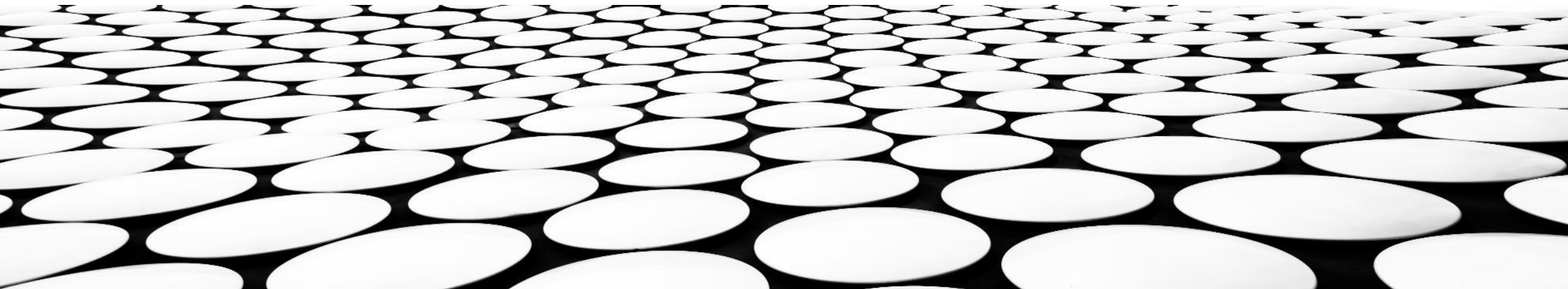
aslimnica
RĪGAS AUSTRUMU KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA

Pasaules Osteoporozes Diena
20. oktobris

 RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

AMGEN

GIOP nefarmakoloģiskā ārstēšana

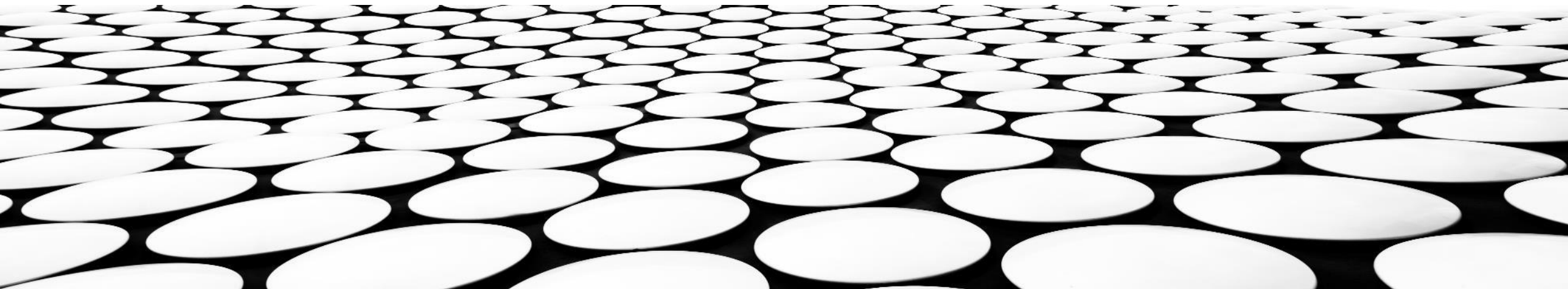


NEFARMAKOĻĪGĀ ĀRSTĒŠANA – ĻOTI! SVARĪGA UN ĻOTI! BIEŽI NENOVĒRTĒTA!

- Vismazākā visefektīvākā deva (jārekomendē un jāizvēlas iespējami mazākas efektīvās GKS devas iespējami īsākam laika posmam) (*J.N.Hoes et al., 2007*)
- Izvēlieties **atbilstošu GKS ievades veidu** (pēc iespējas izvēloties alternatīvu perorālam GKS ievades veidam)
- Pacienti ar pamata iekaisumu slimībām, piem., ar iekaisīgām reimatiskām slimībām vai iekaisīgām zarnu slimībām, **lietot “steroid-sparing” jeb “steroīdus saudzējošus” līdzekļus**: imūnsupresīvos līdzekļus, piem., metotreksāts un azatioprīnu, lai samazinātu kumulatīvo GKS devu, ir jāapsver. (*Hennie G. Raterman et al., Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis, Drugs 2019*)
- Pietiekoša un atbilstoša **kalcija uzņemšana 1200–1500 mg/dienā**. (*Buckley L et al., 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheumatol. 2017*) un (*Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. RMD Open. 2015*)
- Pietiekoša un atbilstoša **D vitamīna uzņemšana 1000–2000 DV/dienā**. (*Bischoff-Ferrari HA et al., A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med. 2012*)
- Pietiekošās un atbilstošās devās jāuzņem vienlaicīgi gan kalcija, gan D vitamīna preparāti (2 RKP un 1 metaanalīze). (*Reginster JY et al., 1999; Amin S. et al., 1999; Homik J. et al., 1998; Homik J et al., Cochrane Database Syst Rev , 2000; Boland M.J. et al., 2014*)
- **Vienlaicīga kalcija un D vitamīna preparātu uzņemšana stabilizē KMB** (1 metaanalīze). (*Tang BM et al., Lancet 2007*)
- Pietiekoša un atbilstoša **olbaltumvielu uzņemšana** (1 g/kg/dienā)
- **Smēķēšanas pārtraukšana**
- **Minimizēt alkohola uzņemšanu <2 AV**
- **Spēka treniņi ar pretestību (Weight-Bearing Exercises)** (*Kanis J.A. et al., 2004; Compston J. et al., 2011*)
- **Kritienu profilakse** (saistīta ar miopātijas attītību GKS lietošanas rezultātā)
- **Rehabilitācija**



GIOP farmakoloģiskā ārstēšana



ĀRSTĒŠANA AR BISFOSFONĀTU GRUPAS MEDIKAMENTIEM

- Specifiska osteoporozes terapija jāuzsāk pacientiem pēc 50 g.v. **vienlaikus** ar GKS terapiju:
 - ja GKS plānotais ilgums pārsniedz 3 mēnešus;
 - **visiem! pacientiem pēc 65 g.v. (citās vadlīnijās – pēc 70 g. v.);**
 - **pacientiem ar agrāk notikušiem osteoporozes izraisītiem lūzumiem vai pacientiem ar augstu lūzumu risku!**

ĀRSTĒŠANA AR BISFOSFONĀTU GRUPAS MEDIKAMENTIEM

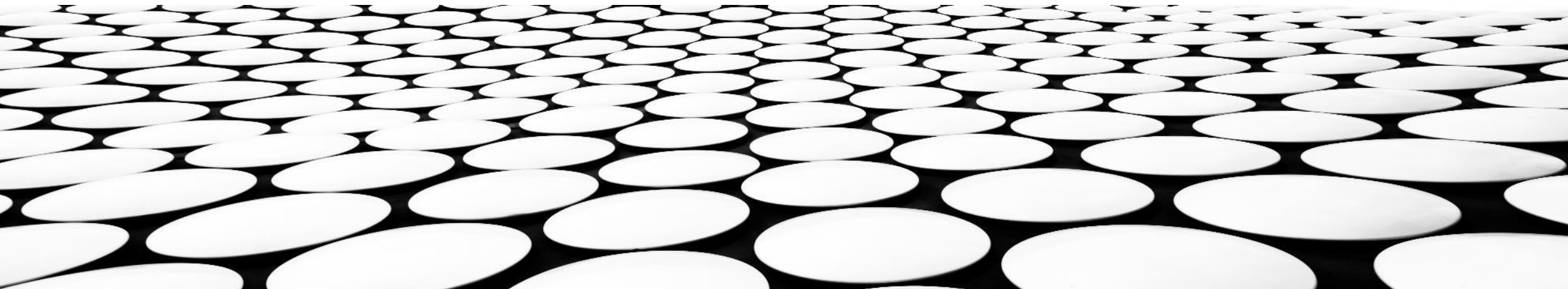
- **23 RKP pētījumos un Cochrane Review ar 2000 pacientiem (2013) iegūti pierādījumi tikai par 3 bisfosfonātu grupas medikamentiem šādās devās:**
 - **alendronāts** (10 mg reizi dienā vai 70 mg reizi nedēļā perorāli);
 - **risedronāts** (5 mg reizi dienā vai 35 mg reizi nedēļā perorāli);
 - **zoledronskābe** (5 mg reizi gadā intravenozi).

(Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016; Bultink IE et al., Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. Expert Opin Pharmacother. 2013)

- **Tie ir efektīvi un ir pirmās izvēles medikamenti GIOP gadījumā visa veida riska grupu pacientiem !**



Medikamentu izvēle atkarībā no pacientu riska grupas!



KAULU LŪZUMU RISKĀ IZVĒRTĒJUMS *(Kanis JA et al., 2020; Ferrari S et al., 2020)*

Kaulu lūzumu risks	Parametri
Zems risks	Anamnēzē nav notikuši lūzumi augšstilba kaulā un/vai citi galvenie osteoporozes lūzumi (skriemeļos, apakšdelma kaulos, augšdelma kaulos)
	Un KMB T skalas rādītājs augšstilba kaulā vai skriemeļos $>-1,0$ SD un $\leq -1,5$ SD (resp., atbilst osteopēnijai)
	Un pacientam nav osteoporozes riska faktoru
Vidēji augsts risks	Anamnēzē nav notikuši lūzumi augšstilba kaulā un/vai citi galvenie osteoporozes lūzumi (skriemeļos, apakšdelma kaulos, augšdelma kaulos)
	Un KMB T skalas rādītājs augšstilba kaulā vai skriemeļos $\leq -1,5$ SD (resp., atbilst GKS izraisītai osteoporozei)
	Un FRAX* 10 gadu lūzumu risks augšstilba kaulā ir $<3\%$ un galveno osteoporozes lūzumu 10 gadu risks ir $<20\%$

KAULU LŪZUMA RISKĀ IZVĒRTĒŠANA

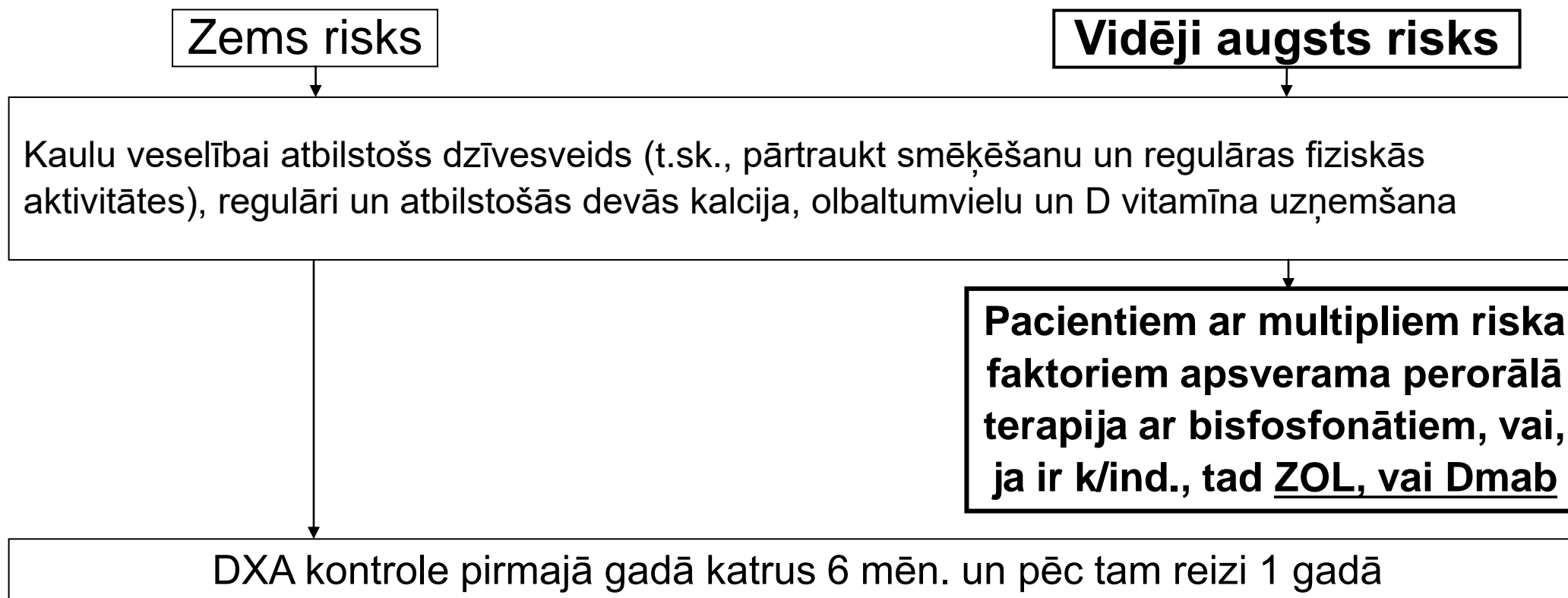
Kaulu lūzumu risks	Parametri
<p>Augsts risks (noteiktām pacientu grupām)</p>	<p>Pacientiem, kuri ilgstoši saņem GKS vai aromatāzes inhibitorus krūts dziedzera vēža ārstēšanā, vai androgēnus nomācošo terapiju priekšdziedera vēža ārstēšanā, ja KMB T skalas rādītājs ir $\leq -1,5$ SD un/vai FRAX risks augšstilba kaula lūzumiem $\geq 3\%$ vai galveno osteoporozes lūzumu risks ir $\geq 20\%$</p>

KAULU LŪZUMA RISKA IZVĒRTĒŠANA

Kaulu lūzumu risks	Parametri
Ļoti augsts risks	Multipli skriemeļu lūzumi un KMB T skalas rādītājs augšstilba kaulā vai skriemeļos $\leq -1,5$ SD (resp., atbilst smagas pakāpes osteoporozei)
	Vai anamnēzē pēdējo 2 gadu laikā notikuši augšstilba kaula "trauslo kaulu" lūzumi vai klīniski skriemeļu lūzumi vai jebkuri galvenie osteoporozes lūzumi (apakšdelma kauli, augšdelma kauls, iegurnis) pēc 65 gadu vecuma neatkarīgi no KMB (t. s. pacienti ar tūlītēju lūzumu risku)
	Vai FRAX risks augšstilba kaula lūzumiem ir $\geq 4,5\%$ vai galveno osteoporozes lūzumu risks ir $\geq 30\%$
	Vai augšstilba kaula un galvenie osteoporozes lūzumi atkārtojas osteoporozes ārstēšanas laikā ar pretosteoporozes medikamentiem

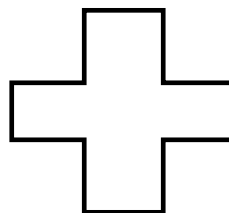
FRAX – angļu val. *Fracture Risk Assessment tool* – tiešsaitē atrodams kaulu lūzumu riska izvērtēšanas kalkulators ar ievadāmiem parametriem (piem., pacienta vecums un dzimums, augums un svars, "trauslo" kaulu lūzums anamnēzē, augšstilba kaula lūzums vecākiem, smēķēšana, glikokortikosteroīdu lietošana, diagnosticēts reimatoīdais artrīts, iespējama sekundāra osteoporozē, pastiprināta alkohola (>3 alkohola vienības dienā) lietošana. **Neatkarīgi no KMB T skalas rādītāja nosaka pacientu 10 gadu kaulu lūzumu risku (augšstilba kaulā un galvenajiem osteoporozes izraisītajiem lūzumiem)**

BISFOSFONĀTU LIETOŠANAS INDIKĀCIJAS GIOP



VIDĒJI AUGSTA RISKĀ PACIENTI

Anamnēzē **nav notikuši lūzumi** augšstilba kaula un/vai citi lieli osteoporozes lūzumi (skriemeļi, apakšdelma kauli, augšdelma kauli)



DXA rādītājs pēc T skalas augšstilba kaula kakliņā atbilst **osteoporozei** ($\leq -1,5$ SD)

FRAX* 10 gadu lūzumu risks augšstilba kaulā ir **mazāks nekā 3%** un galveno osteoporozes lūzumu 10 gadu risks ir mazāks nekā 20%

Perorālie bisfosfonāti (alendronāts vai risedronāts) vai ZOL, vai Dmab

AUGSTA RISKĀ PACIENTI

SPECIFISKAS PACIENTU GRUPAS

Pacientiem, kuri ilgstoši saņem glikokortikosteroīdus vai aromatāzes inhibitorus krūts dziedzera vēža ārstēšanā vai androgēnus nomācošo terapiju priekšdziedera vēža ārstēšanā

KMB T skalas rādītājs ir $\leq -1,5$ SD

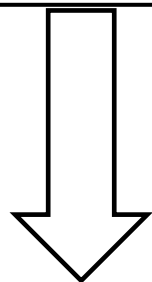
UN/VAI

FRAX risks augšstilba kaula lūzumiem lielāks vai vienāds 3% vai galveno osteoporozes lūzumu risks ir lielāks vai vienāds 20%

Perorālie bisfosfonāti (alendronāts vai risedronāts) vai zoledronskābe i/v, ja kontrindikācijas p/os BF, vai Dmab

ĻOTI AUGSTA RISKĀ PACIENTI

Pacienti ar multilemiem lūzumiem, ja skriemeļos
vai augšstilba kaulā KMB $\leq -1,5$ SD VAI
anamnēzē pēdējo 2 gadu laikā noticis
augšstilba kaula kakliņa lūzums vai skriemeļu
lūzums pacientiem pēc 65 gadu vecuma
neatkarīgi no KMB



Zoledronskābe intravenozi reizi gadā 3
gadus pēc kārtas **Vai priekšroka Dmab
vai Osteinaboliem medikamentiem**

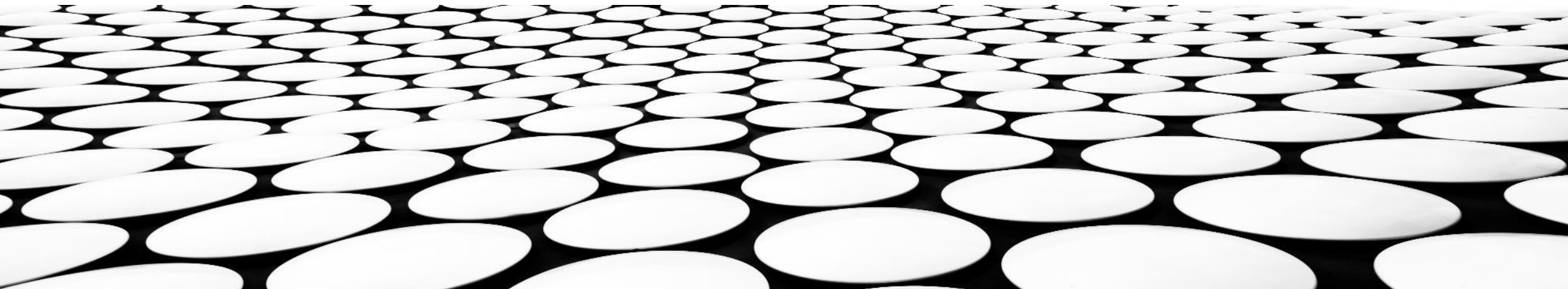
Ļoti augsta riska pacienti ir arī:

- pacienti ar multipliem skriemeļu vai augšstilba kaula lūzumiem un KMB T skalas rādītājiem $\leq -1,5$ SD;
- Jebkuri galvenie osteoporozes lūzumi (apakšdelms, augšdelms, iegurņa kauli) pēc 65 gadu vecuma neatkarīgi no KMB;
- FRAX risks augšstilba kaula kakliņa lūzumiem ir lielāks vai vienāds 4,5% vai galveno osteoporozes lūzumu risks ir lielāks vai vienāds 30%
- Lūzumi atkārtojas ārstēšanas laikā ar pretosteoporozes medikamentiem!

**BET! Šajos gadījumos priekšroka
osteoanabolajiem medikamentiem vai
denosumabam!**



Bisfosfonātu grupas medikamenti ir GIOP terapijas zelta standarts!

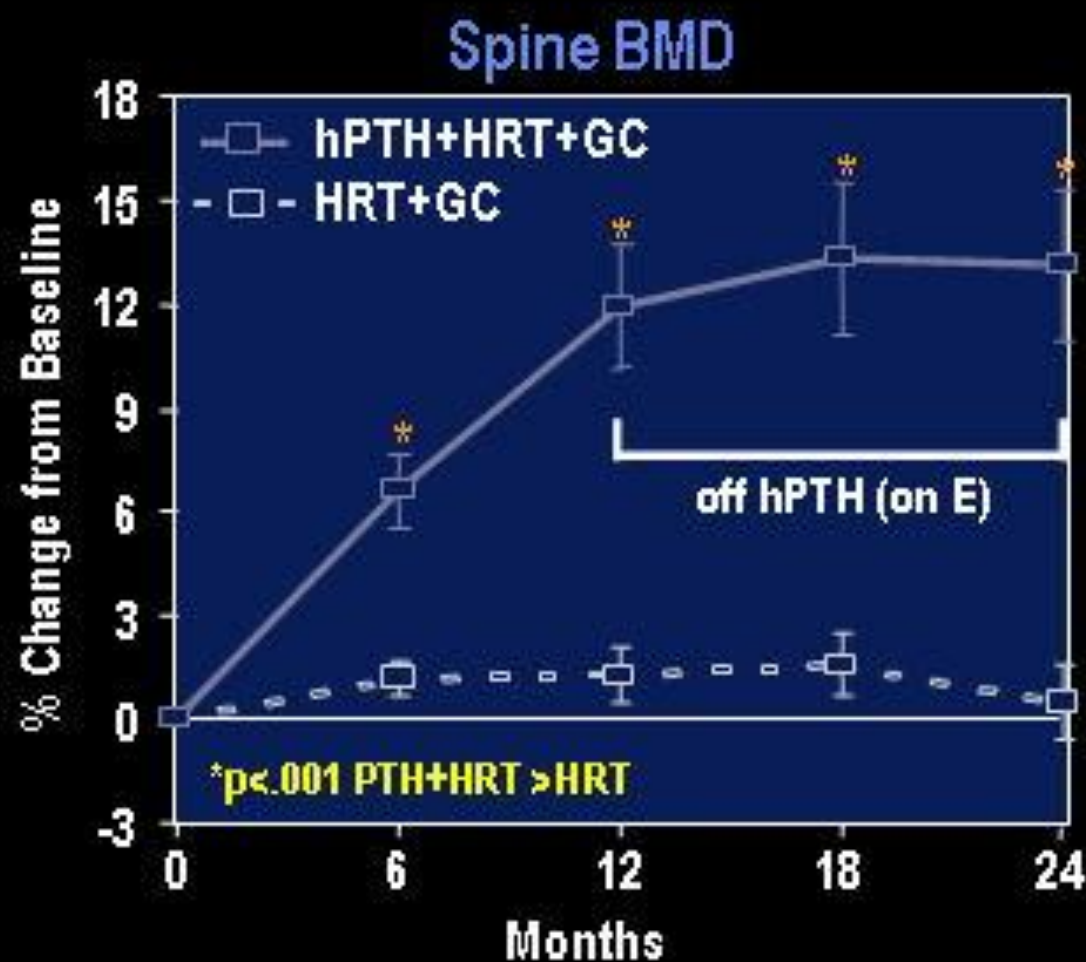


OSTEOANABOLAS DARBĪBAS PARATIREOĪDAIS HORMONS – TERIPARATĪDS (FORSTEO)

(1)

- Teriparatīda darbība pamatojas uz to, ka teriparatīds :
 - palielina diferenciāciju no preosteoblastiem uz osteoblastiem;
 - uzlabo un palielina osteoblastu funkciju;
 - samazina osteoblastu un osteocītu apoptozi.
- **Teriparatīds**, stimulējot jaunu kaulu formēšanos trabekulāro un kortikālo kaulu virsmā, stimulējot osteoblastus pārsvarā pār osteoklastiem, **uzlabo kaulu mikroarhitektoniku un kaulu stiprību.**

Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

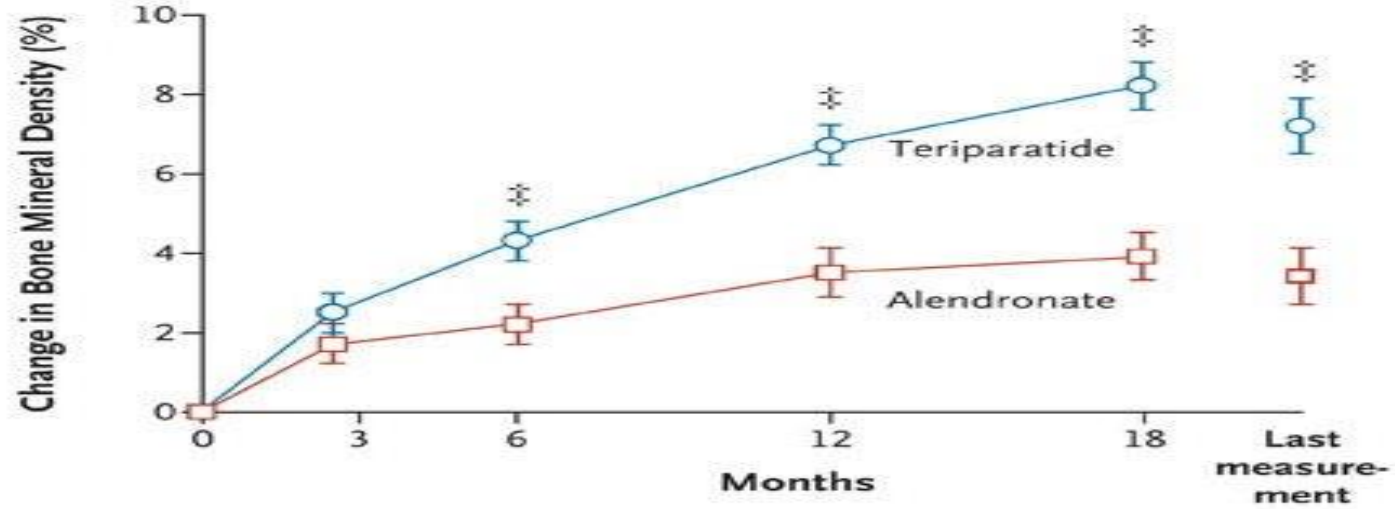


Lane NE, et al. *J Clin Invest* 1998;102(8):1627-1633.
Lane NE, et al. *J Bone Miner Res* 2000;15(5):944-951.

SAAG KG ET AL.: TERIPARATĪDS VAI ALENDRONĀTS PACIENTIEM AR GIOP *(N ENGL J MED. 2007)*

- Salīdzināja efektus alendronāts un teriparatīds 18 mēn. laikā, dubultakls, double-dummy, pētījumā 428 sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem ar osteoporozi. Visi ārstēti vismaz 3 mēn. ar prednizolonu 5 mg /dienā vai vairāk.
- Pēc randomizācijas pacienti tika ārstēti ar 20 µg teriparatīda dienā vai 10 mg alendronāta dienā.
- **KMB jostas skriemeļos palielinājās vairāk teriparatīda grupā nekā alendronāta grupā: +7,2% pret +3,4% (p< 0,001) un augšstilba kaulā izmaiņas vairāk bija teriparatīda grupā nekā alendronāta grupā: attiecīgi +3,8% pret +2,4% (p=0,005).**
- Lūzumi alendronāta grupā bija 10 no 165 (6,1%) pacientu, salīdzinot ar 1 no 171 (0,6%) pacientiem teriparatīda grupā (p=0,004).

A Lumbar Spine



No. at Risk

Alendronate
Teriparatide

195
198

184
183

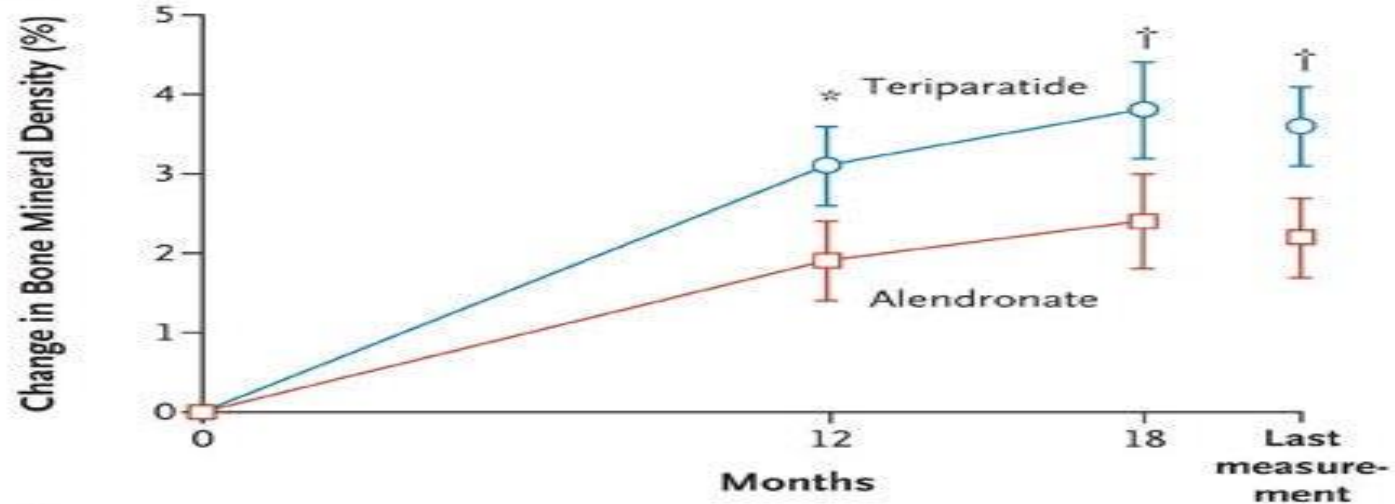
173
178

159
170

148
156

195
198

B Total Hip



No. at Risk

Alendronate
Teriparatide

176
185

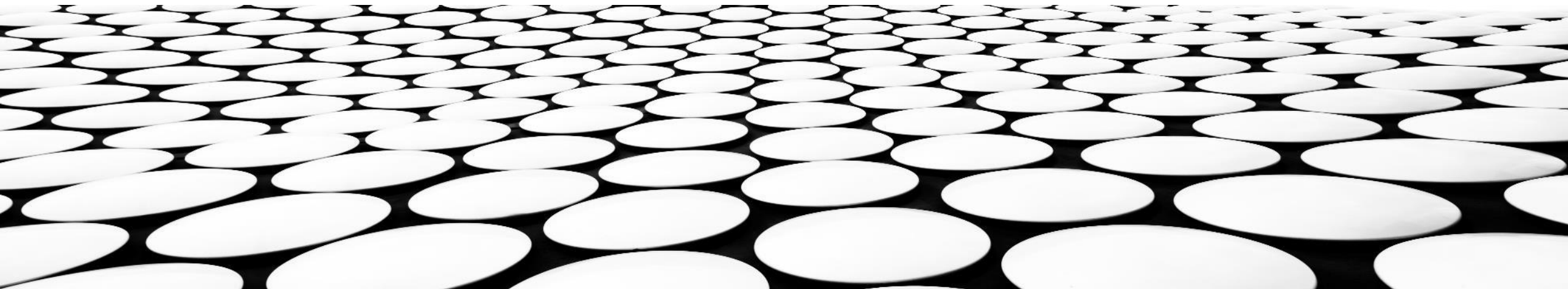
157
167

144
156

176
185



Denosumabs – jauna indikācija un jaunas iespējas terapijā sievietēm un vīriešiem ar GIOP!



K. SAAG ET AL.: DENOSUMABS PRET RISEDRONĀTU PACIENTIEM AR GIOP: FINĀLREZULTĀTI PAR 24 MĒN. RKP, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY PĒTĪJUMU (LANCET, 2018)

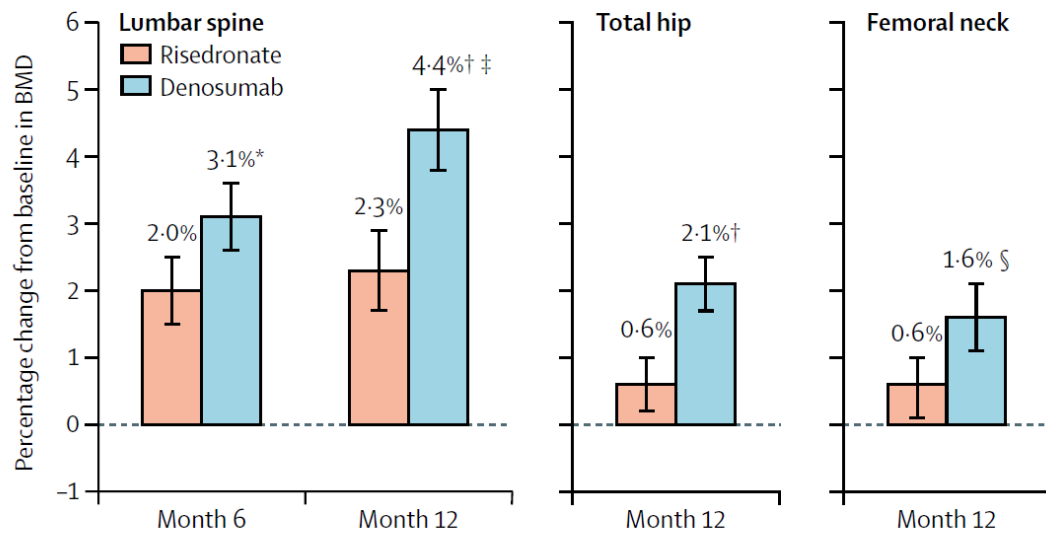
- 24 mēn. ilgs, dubultmaskēts, aktīvi kontrolēts, double-dummy, non-inferiority pētījums 79 centros Eiropā, Latīņamerikā, Āzijā, Ziemeļamerikā.
- Pacienti bija ≥ 18 g.v. un pirms skrīninga saņēma GKS $\geq 7,5$ mg prednizona/d vismaz 3 mēn. Pacientiem, kas jaunāki par 50 g.v., ar anamnēzē bijušiem lūzumiem; 50 g.v. pacientiem, kuri turpināja lietot GKS, bija nepieciešams vL1-vL5 vai augšstilba kaula KMB T rādītājs $< -2,0$ SD (vai mazāks) vai $< -1,0$ SD (vai mazāks), ja anamnēzē bijuši ar osteoporozi saistīti lūzumi.
- Dalībnieki (398 ar denosumabu, 397 ar risedronātu) tika nejauši izvēlēti (1:1): 60 mg s/c denosumaba un perorāla placebo katru dienu 24 mēnešus, vai 5 mg perorāla risedronāta dienā un subkutāna placebo ik pēc 6 mēnešiem 24 mēnešus.
- Primārais mērķis bija denosumaba salīdzinājums ar risedronātu, attiecībā uz mugurkaula jostas daļas KMB procentuālās izmaiņas, salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni, pēc 12 mēnešiem.

K. SAAG ET AL.: DENOSUMABS PRET RISEDRONĀTU PACIENTIEM AR GIOP: FINĀLREZULTĀTI PAR 24 MĒN. RKP, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY PĒTĪJUMU (LANCET, 2018)

- **REZULTĀTS UN SECINĀJUMS:** Denosumabs pēc 12 mēn. nebija sliktāks, bet bija pārāks par risedronātu, ietekmējot KMB palielināšanos jostas daļā abās grupās (kad tika turpināta GKS lietošana): +4,4% [95% TI 3,8-5,0] pret +2,3% [1,7-2,9]; $p < 0,0001$.
- **Blakusparādību un nopietnu blakusparādību (tostarp infekciju) un lūzumu biežums ārstēšanas grupās bija līdzīgs.**
- **Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija:**
 - muguras sāpes (17 [4%] pacienti risedronāta grupā un 18 [5%] denosumaba grupā);
 - un artralģija (21 [5%] pacients risedronāta grupā un 17 [4%] denosumaba grupā).
- **Nopietna infekcija radās 15 (4%) pacientiem risedronāta grupā un 17 (4%) pacientiem denosumaba grupā.**

REZULTĀTI (K. SAAG ET AL., 2018)

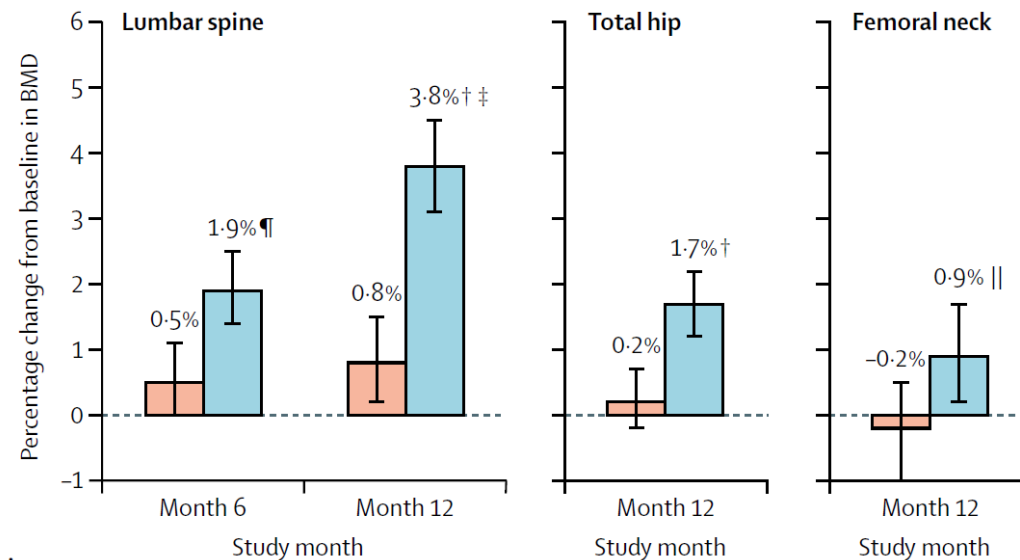
A Glucocorticoid continuing



Number of patients

	Month 6	Month 12
Risedronate	227	211
Denosumab	224	209

B Glucocorticoid initiating

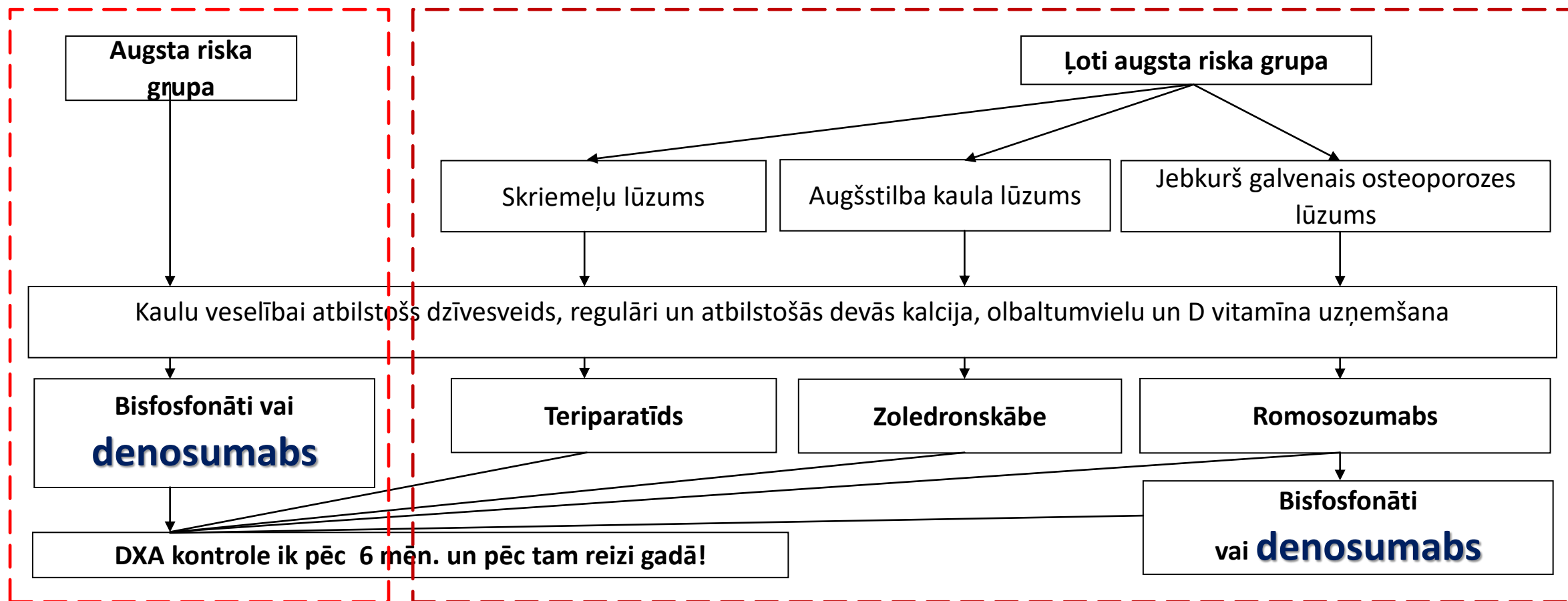


Number of patients

	Month 6	Month 12
Risedronate	128	126
Denosumab	127	119

DENOSUMABA VIETA GIOP ĀRSTĒŠANĀ

VISS ATKARĪGS NO KAULU LŪZUMA RISKĀ!



Pēc vajadzības var mainīt terapiju uz bisfosfonātiem (t.sk., zolendronskābi) vai **denosumabu**

GIOP LŪZUMU PROFILAKSE PACIENTIEM AR AUGSTU LŪZUMU RISKU BEZ NIERU MAZSPĒJAS (2019)

- Optimāla pamata slimības ārstēšana.
- **Dzīvesveida izmaiņas:** pietiekama kalcijs un D vitamīna uzņemšana, vingrošana, izvairīties no smēķēšanas un pārmērīgas alkohola lietošanas.
- **Pirmās rindas medikamenti:** perorālie bisfosfonāti: alendronāts/risedronāts.
- **Otrās līnijas medikamenti:** zoledronskābe vai denosumabs, bet teriparatīds pacientiem, kuriem pirmās rindas terapijas laikā rodas lūzumi vai kuri nepanes pirmās rindas terapiju, un pacientiem ar ļoti augstu lūzumu risku kā sākotnējo terapiju.
- **Kopumā perorālie BF ir pirmās izvēles medikamenti GIOP profilaksei un ārstēšanai, bet noteiktās alternatīvas un spēcīgākas terapeitiskās iespējas dēļ, piem., teriparatīds, zoledronskābe vai Dmab šķiet pievilcīgākas.** (*Hennie G. Raterman et al., Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Drugs 2019*)



NOSLĒGUMS

- GIOP ir nopietna muskuloskeletāla patoloģija, kas saistīta ar palielinātu morbiditāti, mortalitāti, invaliditāti un ar lūzumiem ļoti agrīni pēc GKS terapijas uzsākšanas.
- Pēdējā desmitgadē pierādīti jauni patofizioloģiski mehānismi. GIOP atšķiras no PMOP.
- Bieži pamata slimība, kuras dēļ uzsākta GKS terapija, palielina OP un OP lūzumu risku.
- **Visu specialitāšu ārstiem, kuri iesaistīti GKS terapijas jomā, jāpārzina GIOP profilakse un terapija.**



NEESAT PIRĀTI GIOP GADĪJUMĀ!



Treasure
your
Bones!

INHALĒJAMO GKS (IS) IETEKME

- Inhalējamie GKS, kaulu struktūru negatīvi ietekmē lēnāk, nekā p/o GKS.
- Inhalējamie GKS devā >2000 mcg/dienā, lietojot tos vairākus gadus, izraisa osteoporozī.
- Pētījumos nav atrasta būtiska atšķirība starp *budenoside*, *flutikasone*, *beclomethasone*.

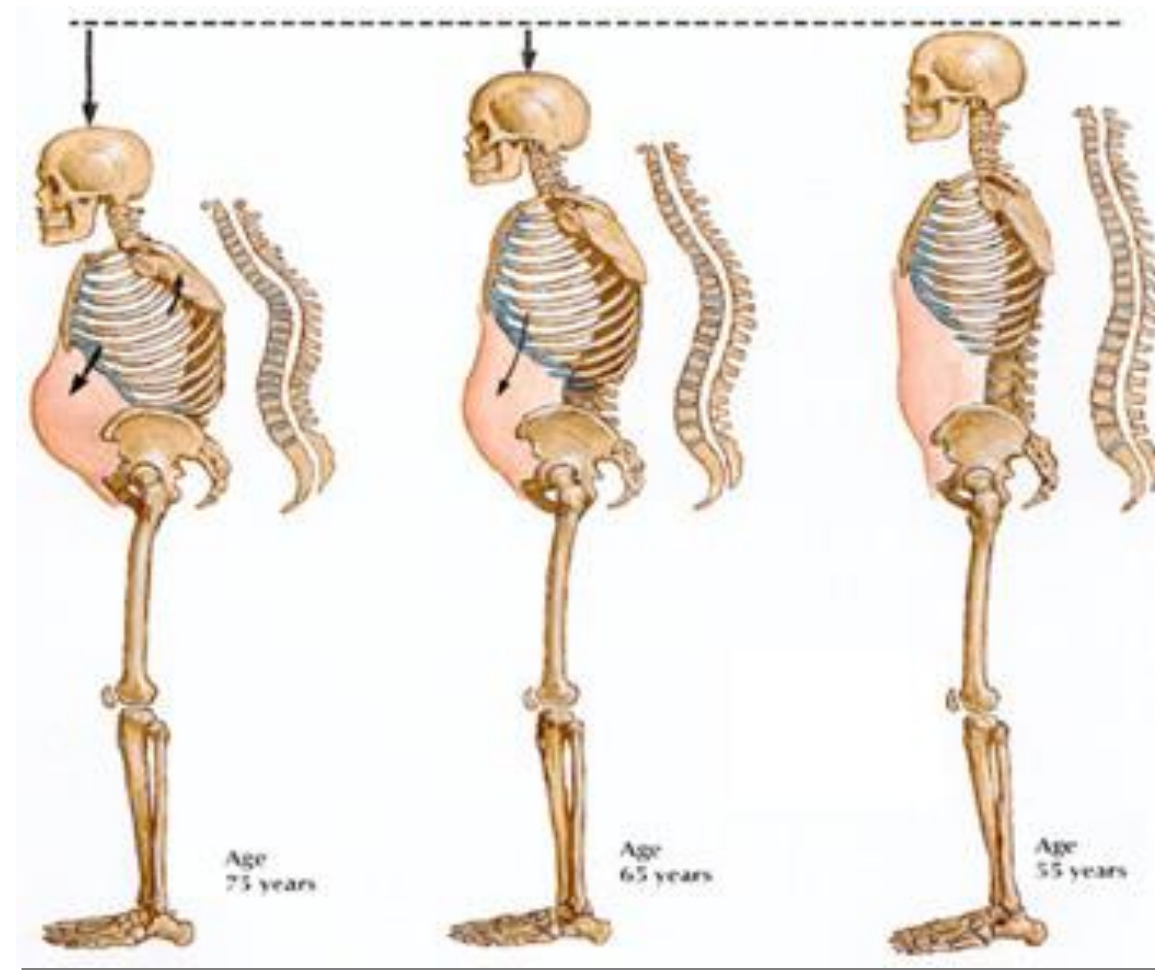
PACIENTU KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS

- Pacienti, kuriem GKS terapiju īsteno ilgāk kā 3 mēn., jāinformē par GKS izraisītām blaknēm un komplikācijām **UN ĀRSTAM ATBILSTOŠI JĀSEKO**, ieskaitot sekojošas patoloģijas:

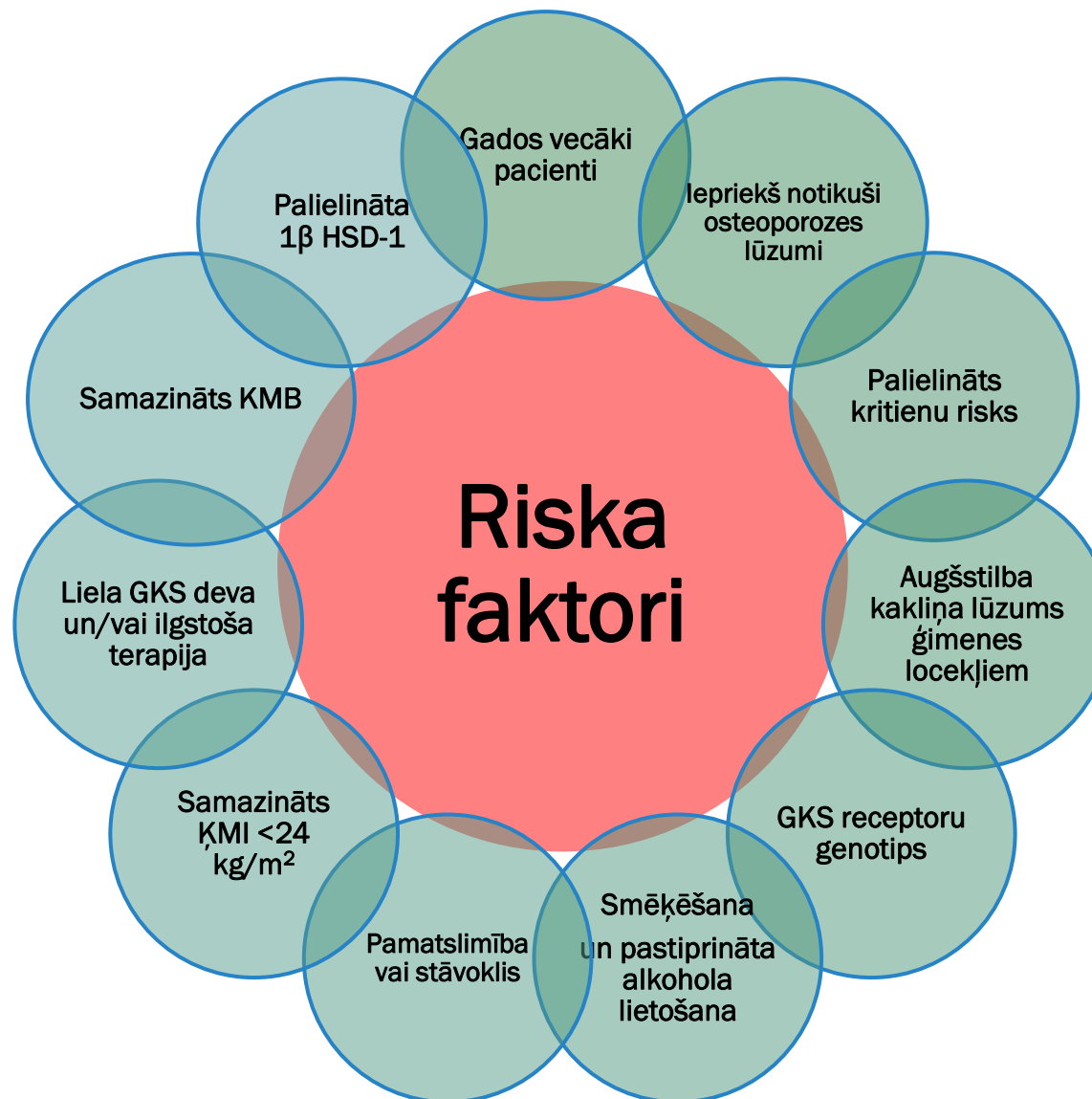
- osteoporozē;
- osteonekroze;
- katarakta;
- glaukoma;
- hipokaliēmija;
- hiperglikēmija;
- hipertensija;
- dislipidēmija;
- ķermeņa masas pieaugums;
- šķidruma aizture;
- pavājināta imunitāte;
- infekcijas;
- miopātija;
- virsnieru mazspēja;
- GKS atcelšanas sindroms.

GIOP IZRAISĪTU LŪZUMU KOMPLIKĀCIJAS

- Mirstība
- Invaliditāte
- Paliekošas kaulu deformācijas
- Nepieciešamība pēc endoprotezēšanas
- Mazkustīguma izraisīti traucējumi
- Kifoze/Skolioze
- Muguras sāpes
- Samazināts attālums starp iegurni un ribām:
 - iekšējo orgānu funkciju traucējumi;
 - samazināts plaušu elpošanas tilpums;
 - Aizdusa un elpas trūkums
- GERS



GIOP RISKĀ FAKTORI



GIOP RISKĀ FAKTORI (PĒC WHO UN ACR)

(1)

- **Samazināts KMI (<24 kg/m²)**
- **Pacienta vecums**
 - 60–80 g.v. pacientam, salīdzinot ar 18–31 g.v. pacientu, vertebrālo lūzumu risks ir 26 reizes lielāks!
- **Iepriekš notikuši osteoporozes izraisīti lūzumi**
- **Ģimenes locekļiem anamnēzē augšstilba kaula kakliņa lūzums**
- **Smēķēšana**
- **Liela GKS dienas deva vai liela GKS kumulatīvā deva, vai ilgs GKS terapijas ilgums.**
- **Osteoporozes lūzumu risks palielinās, palielinoties GKS devai un GKS terapijas ilgumam!**
- **Reimatoīdais artrīts vai cita iekaisīga pamatslimība**
 - Piemēram, reimatiskā polimialģija, HOPS, iekaisīgās zarnu slimības

GIOP RISKĀ FAKTORI

(2)

- Pastiprināta alkohola lietošana >3 AV
- Palielināts kritienu risks
- Palielināta (atkarībā no vecuma) 11 bēta-hidroksisteroīda dehidrogenāzes-1 ekspresija
- GKS receptora genotips
 - GKS individuālo sensitivitāti regulē GKS receptora polimorfismu.