

Osteoporozes klīniskās vadlīnijas



Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo
slimību asociācija

Saīsinājumi un apzīmējumi

ADT – androgēnu nomācējtērija
ALAT – alaninaminotransferāze
CNS – centrālā nervu sistēma
CRO – C reaktīvais olbaltums
CT – datortomogrāfija (*computed tomography*)
DALY – invaliditātes koriģētie dzīves gadi (*disability-adjusted life year*)
DXA – duālās enerģijas rentģena absorbcimetrijā (*Dual-energy x-ray absorptiometry*)
EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums
FRAX – datorizēta lūzumu riska novērtēšanas algoritmu programma (*Fracture Risk Assessment Tool*)
FSH – folikulu stimulējošais hormons
GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums
GKS – glikokortikosteroīdi
HAT – hormonu aizstājērtērija
HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība
IGF-1 – insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1
IOF – Starptautiskais Osteoporozes fonds (*International Osteoporosis Foundation*)
ISCD – Starptautiskā Klīniskās densitometrijas biedrība (*International Society for Clinical Densitometry*)
JSD – jonizējošā starojuma deva
KMB – kaulu minerālais blīvums
KMI – ķermeņa masas indekss
LH – luteinizējošais hormons
MNI – minimālā nozīmīgā izmaiņa
MR – magnētiskā rezonanse
mSv – miliziverti
NHANES III – III Nacionālais veselības un uztura pārbaudes pētījums (*National Health and Nutrition Examination Survey III*)
OPG – osteoproteģerīns
pDXA – perifērā DXA
PTH – paratireoidālais hormons
pQCT – perifērā QCT
PVO – Pasaules Veselības organizācija
QCT – kvantitatīvā datortomogrāfija (*quantitative computed tomography*)
QUS – kvantitatīvā ultrasonogrāfija (*quantitative ultrasonography*)
SD – standarta deviācija jeb standartnovirze
SERM – selektīvie estrogēnu receptoru modulatori
SHBG – dzimumhormonu saistošais globulīns (*Sex-Hormone Binding Globulin*)
SLN – skriemeļu lūzumu novērtēšana
TSH – tireoidstimulējošais hormons
UVB – ultravioletā staru B spektrs
25(OH)D – 25-hidroksi-D vitamīns jeb kalcidiols
1,25(OH)₂D – 1,25-dihidroksi-D vitamīns jeb kalcitriols

Osteoporozes ārstniecībā izmantojamo zāļu vispārīgie nosaukumi (starptautiskie nepatentētie)

Alendronāts – Natrii alendronatum
Denosumābs – Denosumabum
Ibandronskābe – Acidum ibandronicum
Risedronāts – Natrii risedronatum
Stroncija ranelāts – Strontii ranelatum
Teriparatīds – Teriparatidum
Zoledronskābe – Acidum zoledronicum



Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo
slimību asociācija

Atkārtots un papildināts izdevums Rīga, 2012

Autortiesību atruna

Vadlīnijas ir Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas (turpmāk – LOKMSA) īpašums. Tās aizsargā Autortiesību likums un citi Latvijas Republikā spēkā esošie normatīvie akti. Preču zīmes, logotipi, izstrādājumi un tirdzniecības noteikumi ir aizsargāti, un tos nedrīkst izmantot, ja iepriekš nav saņemta LOKMSA rakstveida piekrišana. Nav atļauta satura pārveidošana vai reproducēšana, vai citāda veida izmantošana bez LOKMSA rakstveida piekrišanas.

© Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija

Recenzents

Asoc. Prof. Daina Andersone

PRIEKŠVārds

PVO osteoporozi definē kā hronisku, progresējošu un multifaktoriālu skeleta slimību. PVO atzinusi osteoporozi par vienu no 10 būtiskām un invaliditāti izraisošām slimībām. Tā ir biežākā kaulu metabolisma slimība. Osteoporozi kā sistēmisku kaulu slimību raksturo pazemināts kaulu minerālais blīvums (KMB) un kaulaudu mikroarhitektoniskas izmaiņas, kā rezultātā attīstās «trauslo kaulu» lūzumi.

Osteoporozes sekas ir lūzumi, hroniskas sāpes un invaliditāte.

Svarīgākās un nozīmīgākās osteoporozes sekas ir lūzumi. Vidēji 25 % sieviešu pēc 50 gadu vecuma (piemēram, Dānijā 21 %, Zviedrijā 26 %) attīstās viena vai vairāku skriemeļu lūzumi. Sievietēm ar skriemeļu lūzumiem ir 5 reizes lielāks jaunu skriemeļu lūzumu risks un 2 reizes lielāks augšstilba kaula lūzuma risks. 20 % sieviešu nākamais lūzums notiek viena gada laikā pēc pirmā lūzuma.

Tipiskās osteoporozes lūzumu vietas ir plaukstu locītavas pamatne, augšdelms, mugurkaula skriemeļi, augšstilba kauls un augšstilba kaula kakliņš. Katrai trešajai pieaugušai sievietei un katram piektajam pieaugušam vīrietim dzīves laikā pēc 50 gadu vecuma rodas viens vai vairāki lūzumi.

Lūzumu skaits populācijā pieaug, jo palielinās gados vecāku cilvēku īpatsvars. 2010. gadā 36 % Latvijas iedzīvotāju bija vecāki par 50 gadiem un 8,2 % – vecāki par 70 gadiem. Dati no Lielbritānijas un citām Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīm liecina, ka nākamie 50 gadu laikā lūzumu skaits dubultosies (1–4).

Skriemeļu lūzumi netiek laikus diagnosticēti vidēji 30–34 % gadījumu.

Lūzumu sekas ir darbspēju zudums, pašaprūpes spēju pilnīgs vai daļējs zudums (piemēram, 50 % pacientu pēc augšstilba kaula un augšstilba kaula kakliņa lūzuma nespēj paši sevi aprūpēt, tāpēc nepieciešama apkārtējo palīdzība; 40 % nespēj patstāvīgi staigāt), nepieciešamība ārstēties slimnīcā un veikt rehabilitāciju, fiziskā un psiholoģiskā pašvērtējuma pazemināšanās un citas psiholoģiskās sekas, kā arī 30 % gadījumu – invaliditāte. Turklāt lūzumi ir viens no galvenajiem mirstības cēloņiem osteoporozes gadījumā, piemēram, mirstība pēc augšstilba kaula un augšstilba kaula kakliņa lūzuma pirmā gada laikā ir 24 %. Mirstība sevišķi palielinās vīriešiem.

Skriemeļu un augšstilba kaula lūzumi ir saistīti ar 8 reizes lielāku mirstību nekā vidēji populācijā.

ES dalībvalstīs kopumā osteoporozes radītais vispārējais slimības slogs, ko pielīdzina gadu skaitam, kas zaudēti sliktas veselības, invaliditātes vai priekšlaicīgas nāves rezultātā (jeb invaliditātes korigētie dzīves gadi – DALY), ir lielāks nekā citām neinfekcijas slimībām, piemēram, reimatoidajam artrītam, Parkinsona slimībai, krūts un priekšdziedzera vēzim.

Osteoporoze kļuvusi par vienu no aktuālām veselības aprūpes problēmām pasaulē, ES dalībvalstīs, arī Latvijā. Piemēram, Lielbritānijā gada laikā attīstās 200 000 lūzumi, un izdevumi to ārstēšanai pēc *National Health Service* datiem ir 1,73 miljoni sterliņu mārciņu. Lūzumi jāārstē gan ambulatori, gan arī slimnīcās. Lielbritānijā augšstilba kaula un augšstilba kaula kakliņa lūzumu ārstēšanai stacionāros izmanto 20 % no visu traumatoloģijas un ortopēdijas gultu skaita. Tas veido lielāko daļu no tiešajiem veselības aprūpes

izdevumiem. Anglijā hospitalizāciju skaits augšstilba kaula un augšstilba kaula kakliņa lūzumu ārstēšanai katru gadu palielinās par 2,1 % un gultas dienu skaits – par 5,9 %. Osteoporozes izraisītu lūzumu gadījumos šis rādītājs pārsniedz cukura diabēta, koronārās sirds slimības, sirds mazspējas, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) pacientu gultas dienu skaitu. Ļoti svarīgi nepieļaut pirmo kaulu lūzumu, jo pētījumu dati liecina, ka ir konstatēta cieša sakarība starp pirmo un nākamā iespējamo lūzumu. Bez atbilstošas ārstēšanas 86 % gadījumu attīstās nākamais lūzums.

Efektīva osteoporozes terapija samazina skriemeļu, augšstilba kaula un citu kaulu lūzumu skaitu par 30–70 %.

Kaut arī pacientiem notiek kaulu lūzumi, osteoporoze bieži netiek laikus diagnosticēta, un tādējādi ir nepietiekami ārstēta. Piemēram, Gallapa institūta (ASV) veikta aptauja liecina, ka 75 % sieviešu vecumā no 45 līdz 75 gadiem nekad nebija runājušas ar savu ārstu par osteoporozi vai ar to saistītām problēmām.

Veselības aprūpes organizatoriem osteoporoze un tās izraisītie lūzumi jāatzīst par svarīgu veselības aprūpes un profilakses problēmu valstī un tā jāiekļauj veselības aprūpes organizācijas valsts nozīmes dokumentos.

Apzinoties osteoporozes nozīmīgumu, 1998. gadā Eiropas Komisijas Ģenerālais Direktors publicēja svarīgu dokumentu – Ziņojumu par osteoporozi un tās profilakses pasākumiem Eiropas Kopienā (*Report on Osteoporosis in the European Community: Action for Prevention*), kura mērķis bija aktualizēt un detalizēt informāciju par osteoporozes epidemioloģiju, patoģenēzi, aprūpi un ārstēšanu ES dalībvalstīs.

2001. gadā Eiropas Komisija publicēja dokumentu Osteoporoze Eiropas kopienā (*Osteoporosis in the European Community: A Call to Action*) par stāvokli 15 ES dalībvalstīs. Ņemot vērā dokumentā izklāstītās problēmas, Eiroparlamentā izveidoja Osteoporozes interešu grupu (Latviju tajā pārstāvēja Georgs Andrejevs), lai sekmētu visu valstu valdību atbalstu veselības aprūpes politikas izstrādei un ieviešanai osteoporozes jomā. Nedaudz vēlāk nodibināja ES Osteoporozes konsultatīvo paneli. Kopš 2001. gada Osteoporozes interešu grupa un Osteoporozes konsultatīvā paneļa pārstāvji saņā ik gadu, lai izstrādātu stratēģiskus politikas dokumentus osteoporozes jomā ES un apkopotu informāciju no ES dalībvalstīm.

ES ir izstrādātas 8 rekomendācijas visai Eiropas Kopienai.

1. ES dalībvalstu valdībām osteoporozes profilakse un ārstēšana jānosaka par vienu no veselības aprūpes mērķiem.
2. Nepieciešama detalizēta informācija par osteoporozes izraisītiem lūzumiem, to cēloņiem un izplatību.
3. ES valstīs nacionālajai veselības aprūpes iestādei jāveic koordinācija, lai efektīvi plānotu pieaugošās veselības aprūpes vajadzības un resursus.
4. Nepieciešams attīstīt un ieviest veselības aprūpes politikas programmas, lai rekomendētu optimālu kalcija un D vitamīna uzņemšanu.
5. Valsts kompensētai osteodensitometriskai izmeklēšanai jābūt pieejamai visiem pacientiem ar atbilstošām indikācijām.

6. Atbilstošus osteoporozes medikamentus jāizvēlas, pamatojoties uz pierādījumiem balstītas medicīnas principiem. Valsts apmaksātiem osteoporozes medikamentiem jābūt pieejamiem visiem pacientiem ar atbilstoši akceptētām indikācijām.
7. Valdībā aktīvi jāatbalsta nacionālās pacientu un zinātniskās biedrības, sniedzot finansiālu atbalstu. Nozīmīga prioritāte ir osteoporozes pacientu aprūpē un ārstēšanā iesaistīto veselības aprūpes profesionāļu apmācība.
8. Nepieciešami tālāki zinātniski pētījumi par kaulu veselību kopumā un par osteoporozi.

Osteoporoze Latvijā

Aktuālā situācija epidemioloģijas jomā

Hroniskas slimības ir saistītas ar 70 % visu nāves gadījumu, un tās veido 75 % no visām medicīnas izmaksām.

Osteoporoze ir viena no hroniskām kaulu slimībām, kas saistīta ar hroniskām sāpēm, ilgstošu zāļu lietošanu, rehabilitācijas nepieciešamību, kā arī darbaspēju pasliktināšanos vai pat to zudumu un dzīves kvalitātes pazemināšanos. Tomēr Latvijā atšķirībā no citām ES dalībvalstīm osteoporoze nav pasludināta par veselības aprūpes prioritāti (1).

Osteoporozes izplatība, palielinoties iedzīvotāju vecumam un dzīvildzei, kļūst arvien plašāka. Latvijā to nosaka populācijas straujā novecošanās. 2010. gadā 36 % Latvijas iedzīvotāju bija vecāki par 50 gadiem un 8,2 % – vecāki par 70 gadiem. Arī prognoze 2050. gadam ir satraucoša: palielināsies gan par 50 gadiem vecāku cilvēku skaits – viņu būs 52 %, gan par 70 gadiem vecāku cilvēku skaits – to skaits sasniegs 23 % (1).

Osteoporozes izraisīti lūzumi palielina saslimstību un pārgrau mirstību, it sevišķi gados vecākiem cilvēkiem. 2005. gadā 50 % no visiem stacionāros ārstētajiem lūzumiem bija pacientiem pēc 70 gadu vecuma, no tiem 59 % bija augšstilba kaula lūzumi ar vidējo ārstēšanas ilgumu 17,5 dienas un kopējām valsts izmaksām 933 078 latu apmērā (pēc Veselības obligātās apdrošināšanas valsts aģentūras (VOAVA) 2005. gada datiem).

Pēc Veselības ekonomikas centra (VEC) datiem, Latvijā 2007. gadā kopumā bija konstatēti 7565 lūzumi, 2008. gadā – 9687 un 2009. gadā – 6738 lūzumi, bet augšstilba kaula lūzumi veidoja vidēji 30 % no visiem lūzumiem. 2009. gadā bija veiktas 2120 lielo locītavu endoprotezēšanas operācijas, un kopējie izdevumi par tām bija 3,396 miljoni latu. Atbilstoši esošajiem standartiem endoprotezēšana būtu vajadzīga gandrīz visiem pacientiem dažu dienu laikā pēc augšstilba kaula kakliņa lūzuma. Latvijā pēdējos gados pacientiem ar augšstilba kaula kakliņa lūzumu vidēji 96 % gadījumu tiek veikta endoprotezēšanas operācija. Ārstēšanai nepieciešamas no 11,9 līdz 13,4 gultas dienām. 2009. gada Latvijas veselības aprūpes statistikas rokasgrāmatā norādīts, ka, skeleta, muskuļu un saistaudu slimības pēc vidējā ārstēšanās ilguma stacionārā (9,0 dienas) ieņēma 3. vietu aiz psihiskiem un uzvedības traucējumiem, un noteiktiem perinatālā perioda stāvokļiem. Vērtējot pēc pakalpojumu izmaksām (samaksa par gadījumu, gultas dienu un manipulāciju izmaksas kopā), minētās slimības ierindoja 4. vietā (498,88 lat) aiz noteiktiem perinatālā perioda stāvokļiem, iedzimtām kroplībām un deformācijām, hromosomu anomālijām un asinsrites sistēmas slimībām.

Pēc vidējām valsts izmaksām uz vienu pacientu osteoporoze ir 6. vietā (520,30 lat) aiz jau iepriekš minētajām slimībām, psihiskiem un uzvedības traucējumiem un audzējiem. Saistībā ar pieaugušo pirmreizēju invaliditāti 2009. gadā skeleta, muskuļu un saistaudu slimības ieņēma 3. vietu pēc ļaundabīgajiem audzējiem un asinsrites sistēmas slimībām. Šis rādītājs no 2005. gada ir pieaudzis par 98,7 %: 2005. gadā bija 1058 gadījumi jeb 5,5 uz 10 000 iedzīvotāju pēc 16 gadu vecuma; 2009. gadā – 2102 gadījumi jeb 10,9 uz 10 000 iedzīvotāju pēc 16 gadu vecuma, tostarp 425 pacienti bija vecāki par 60 gadiem un, 1248 sievietes.

Būtiskākās problēmas epidemioloģijā saistībā ar osteoporozi ir šādas:

1. trūkst pētījumu datu par augšstilba kaula lūzumiem, kā arī to izraisītu saslimstību un mirstību;
2. trūkst epidemioloģisko datu, kā arī ģenētisko pētījumu datu un ziņu par lūzumu riska faktoriem populācijā kopumā, tostarp pacientiem ar osteoporozi.

Aktuālā situācija diagnostikas jomā

Saskaņā ar PVO, Starptautiskā Osteoporozes fonda (*International Osteoporosis Foundation* jeb *IOF*) un Nacionālā Osteoporozes fonda (*NOF*) vadlīnijām, Eiropas Osteoporozes un osteoartrīta klīnisko un ekonomisko aspektu biedrības (*ESCEO*) 2010. gada ieteikumiem un LOKMSA 2011. gada Osteoporozes klīniskajām vadlīnijām, duālās enerģijas rentgena absorbcimetrijā jeb osteodensitometrijā (*DXA*) ir osteoporozes diagnostikas «zelta standarts». Patlaban Latvijā ir 19 *DXA* iekārtas (3, 4), bet, pēc *IOF* aprēķiniem, nepieciešamas 11 *DXA* iekārtas uz vienu miljonu iedzīvotāju (2). Tātad Latvijā ir 94 % no vajadzīgā iekārtu daudzuma.

Gaidīšanas laiks līdz izmeklēšanai ar *DXA* 2010. gadā bija vidēji 11,4 dienas.

Nozīmīgai daļai pacientu ar lielu un vidēji lielu osteoporozes attīstības risku *DXA* izmeklēšana joprojām netiek veikta, jo pacientiem pirms izmeklēšanas ar *DXA* netiek veikts skrīnings un pacienti uz izmeklēšanu netiek nosūtīti mērķtieci.

Osteoporozes izraisītu lūzumu diagnostika ar konvencionālām rentgenoloģiskām metodēm, datortomogrāfiju vai kodolmagnētisko rezonansi ir pieejama visā Latvijā.

Būtiskākās problēmas osteoporozes diagnostikā ir šādas:

1. lielai daļai pacientu ar augstu osteoporozes attīstības risku joprojām neveic *DXA* izmeklēšanu;
2. lielai daļai pacientu, kas ārstējas ar glikokortikosteroīdiem (GKS), neveic *DXA* izmeklēšanu, pat ja paredzamais GKS lietošanas laiks ir ilgāks par trīs mēnešiem.

Aktuālā situācija par medikamentiem osteoporozes ārstēšanai

Valsts institūciju lēmumi par kompensācijas apmēra samazināšanu medikamentiem osteoporozes ārstēšanā no 75 % (līdz 2008. gadam) līdz 50 % (no 2009. gada) ir būtiski ierobežojuši šo medikamentu pieejamību Latvijā. No 2008. gada beigām notiek diskusi-

jas par šīs medikamentu grupas kompensācijas apmēru Kompensējamo zāļu sarakstā, jo osteoporozes terapijas mērķis ir samazināt ar osteoporozi saistīto lūzumu biežumu, pēc iespējas ātrāk novērst iespējamo draudošo kaulu lūzumu, kā arī samazināt nākamo lūzumu attīstības risku, ja lūzums jau ir noticis.

Latvijā, sākot no 2009. gada 1. marta, kompensācijai izlietotais naudas daudzums par medikamentiem osteoporozes ārstēšanā ir sarucis līdz 50 %, turpretī daudzās ES dalībvalstīs šie medikamenti tiek kompensēti pilnībā un, piemēram, Līgaunijā augsta riska grupas pacientiem kompensācija ir 90 % apmērā (1). Kompensācijas apmēra samazināšana ir būtiski palielinājusi pacientu pašu izdevumus osteoporozes ārstēšanai nepieciešamo medikamentu iegādei. Šie medikamenti ir jālieto ilgstoši, tāpēc pašam pacientam sedzamo izdevumu palielināšanās samazina viņa līdzestību un arī terapijas efektivitāti.

Joprojām nevienam medikamentu osteoporozes ārstēšanai nekompensē vīriešiem ar osteoporozi.

Pašlaik ir pieejami arī osteoporozes ārstēšanai lētāki jeb nepatentēti medikamenti, tāpēc 2010. gadā osteoporozes ārstēšanai medikamentu vidējās izmaksas ir samazinājušās par 40 %, salīdzinot ar 2009. gada sākumu. Receptes vidējā cena (ar 50 % zāļu kompensāciju) 2009. gadā bija 20,08 lati bet 2010. gadā – 11,91 lati (VNC (Veselības norēķinu centrs) 2010. gada dati).

Pretēji gaidītajam, ir samazinājies regulāri ārstēto osteoporozes pacientu skaits – par 30 %. Jāsecina, ka apmēram 3717 pacientiem ar osteoporozi vairs nav nodrošināta nepieciešamā ārstēšana. 2009. gadā tika ārstēti vidēji 12 390 pacientu, bet 2010. gadā – tikai 8670 pacientu.

Būtiskākās problēmas nodrošināšanā ar osteoporozes ārstēšanas medikamentiem ir šādas:

1. medikamenti osteoporozes ārstēšanai ir kompensēti tikai nelielai daļai pacientu ar osteoporozi – pacientiem ar osteoporozes izraisītiem lūzumiem, pacientiem ar glikokortikosteroīdu vai citu zāļu izraisītu osteoporozi un pacientiem ar osteoporozi citu slimību rezultātā;
2. medikamentus osteoporozes ārstēšanai neapmaksā vīriešiem ar osteoporozi;
3. kompensācijas apmēra samazināšana osteoporozes medikamentiem no 75 līdz 50 % palielina pacientu pašu izdevumus nepieciešamo medikamentu iegādei, samazinās pacientu līdzestību.

Klinisko vadlīniju reģistrācijas numurs Nr. KV 03-2012



Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo
slimību asociācija

Osteoporozes klīniskās vadlīnijas

Darba grupas vadītājs: **Ingvars Rasa**

Darba grupa: Ināra Ādamsone, Ilze Daukste,

Inese Pavliņa, Ardis Platkājis, Ingvars Rasa, Anita Vētra, Signe Zelča

Vadlīniju izstrādātājs

Vadlīniju projektu «Osteoporozes klīniskās vadlīnijas» (turpmāk – Vadlīnijas) izstrādāja Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas (turpmāk – LOKMSA) darba grupa, kas sastāvēja no LOKMSA vadošajiem speciālistiem un Rīgas Stradiņa universitātes katedru docētājiem.

Darba grupa

Darba grupas vadītājs

Ingvars Rasa, endokrinologs, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca stacionārs Gaiļezers, apmācītais ārsts, Rīgas Stradiņa universitātes Iekšējās slimību katedras docētājs, Eiropas *UEMS PRM* sertificēts un apmācītais ārsts; Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas prezidents, Latvijas Diabēta asociācijas prezidents, Latvijas Endokrinologu asociācijas Valdes loceklis, Starptautiskā Osteoporozes Fonda Eiropas reģiona Valdes loceklis.

Darba grupas locekļi (alfabētiskā kārtībā)

Ināra Ādamsons, nefrologs, Dr. Med., P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Hemodialīzes nodaļas vadītāja; apmācītais ārsts, Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas Valdes locekle, Latvijas Nefrologu asociācijas Valdes locekle.

Ilze Daukste, ģimenes ārsts, Rīgas 2. slimnīca, Osteoporozes kabineta vadītāja; Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas Valdes locekle.

Inese Pavliņa, internists, endokrinologs, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca stacionārs Gaiļezers, apmācītais ārsts; Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas Valdes locekle, Latvijas Diabēta asociācijas Valdes locekle.

Ardis Platkājis, radiologs diagnost, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, apmācītais ārsts; Rīgas Stradiņa universitātes Radioloģijas katedra, asociētais profesors; Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas viceprezidents, Latvijas Ārstu biedrības Sertifikācijas Padomes priekšsēdētājs, Latvijas Ārstu biedrības Valdes loceklis.

Anita Vētra, fizikālās un rehabilitācijas medicīnas ārsts, Rīgas Stradiņa universitātes Rehabilitācijas katedras vadītāja, asociētā profesore, Latvijas Ārstu rehabilitologu asociācijas Sertifikācijas komisijas priekšsēdētāja, Eiropas *UEMS PRM* sertificēta ārste, Eiropas *UEMS PRM* sertificēta un apmācītais ārsts; Eiropas *UEMS PRM* sekcijas un Valdes locekle un Latvijas Nacionālā delegāte, Rīgas Stradiņa universitātes Fizikālās un rehabilitācijas medicīnas rezidentūras studiju programmas vadītāja, Nacionālā Rehabilitācijas centra «Vaivari» ambulatorās universitātes rehabilitācijas klīnikas vadītāja.

Signe Zelča, internists, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca stacionārs Gaiļezers, Iekšējās slimību klīnikas 5. nodaļa, apmācītais ārsts, Radioloģijas un diagnostikas nodaļas Osteoporozes kabineta ārsts; Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas Valdes locekle.

Vadlīniju mērķis

Vadlīniju mērķis ir uzlabot osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu profilaksi, diagnostiku, ārstēšanu un rehabilitāciju, tādējādi samazinot Latvijā kopējo mirstību, saslimstību, invaliditāti un uzlabojot pacientu dzīves kvalitāti osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu rezultātā.

Lai realizētu šo mērķi, pacientiem ar osteoporozi un tās izraisītiem sarežģījumiem jānodrošina iespēja saņemt uz vienotiem kvalitātes standartiem, zinātniskiem pamatiem un pierādījumiem balstītas medicīnas principiem atbilstošu veselības aprūpi visā Latvijā. Tas savukārt balstās uz visu osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu profilakses, diagnostikas, ārstēšanas, rehabilitācijas un aprūpes procesā kopumā iesaistīto veselības aprūpes speciālistu izglītošanu, lai nodrošinātu vienādu izpratni par rīcību, izvēles iespējām un ieteicamo taktiku osteoporozes novēršanai un efektīvai ārstēšanai.

Vadlīniju uzdevumi

1. Sniegt izglītojošu, uz pierādījumiem balstītas medicīnas principiem zinātniski pamatotu informāciju par osteoporozi – slimības raksturojumu, patofizioloģiju, klasifikāciju, profilaksi, diagnostiku, ārstēšanu un rehabilitāciju.
2. Informēt par jaunākajām atziņām, pētījumiem un pierādījumiem attiecībā uz osteoporozi un tās izraisītiem sarežģījumiem profilakses, diagnostikas, ārstēšanas un rehabilitācijas jomā, ņemot vērā to pieejamību Latvijā.
3. Veicināt osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu sekundārās profilakses pasākumu ieviešanu, ņemot vērā saslimstības riska faktorus.
4. Informēt par biežākajām osteoporozes komplikācijām, to izvērtēšanu un ārstēšanu.

Paredzamie vadlīniju lietotāji

Vadlīniju paredzamie lietotāji ir osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu profilaksē, diagnostikā, ārstēšanā un rehabilitācijā iesaistītie veselības aprūpes speciālisti primārajā, sekundārajā un terciārajā līmenī.

Kā mācību vai informatīvu materiālu šis Vadlīnijas var izmantot studenti un veselības aprūpes darba organizatori.

Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Vadlīniju ieviešanas rezultātā ieguvumi iedalāmi: medicīniskos, sociālos un finansiālos ieguvumos.

1. Medicīniskie ieguvumi

- 1.1. Savlaicīga osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu profilakse. Uzlabojoties sekundārai profilaksei, samazināsies mirstība pirms hospitalizācijas un hospitalizācijas etapos.

- 1.2. Osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu savlaicīga diagnostika un efektīvas ārstēšanas taktikas izvēle samazinās mirstību no osteoporozes izraisītiem sarežģījumiem.
- 1.3. Efektīva ārstēšanas taktikas izvēle ļaus samazināt pacientu stacionēšanas nepieciešamību, tādējādi uzlabojot ārstēšanas iespējas ambulatorā etapā.
- 1.4. Osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu iznākumu rezultātu uzlabošanās dažādos aprūpes etapos īslaicīgā un ilgstošā laika periodā.

2. Sociālie ieguvumi

- 2.1. Pacienta dzīves kvalitātes uzlabošana un dzīves kvalitātes pasliktināšanās novēršana.
- 2.2. Osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu invaliditātes samazināšana.
- 2.3. Pacientu piederīgo un līdzcilvēku noslodzes mazināšanās saistībā ar hronisko pacientu aprūpi.
- 2.4. Samazināsies nepieciešamība izmantot aprūpes un citu sociālo dienestu pakalpojumus.

3. Finansiālie ieguvumi

- 3.1. Medicīniski pamatota, mērķtiecīga un efektīva ārstniecībai paredzēto līdzekļu izlietošana.
- 3.2. Samazināsies kopējās veselības aprūpes izmaksas, kas saistītas ar nesavlaicīgu diagnosticētu vai neatbilstoši ārstētu osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu seku novēršanu vai samazināšanu.
- 3.3. Mazināsies izmaksas, kas saistītas ar pacientu stacionēšanu.
- 3.4. Mazināsies izdevumi ilgstošai un pārejošai darba nespējai, kā arī izdevumi ilgstošai un paliekošai invaliditātei.

Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Zāļu biežākās un nevēlamās blakusparādības, kā arī retākās, bet nopietnākās blaknes apkopotas vadlīniju 8. nodaļā – Medikamentoza ārstēšana, analizējot tās pa medikamentu grupām.

Vadlīnijās nav ietvertas visas nevēlamās diagnostisko metožu un lietoto medikamentu blaknes, kas minētas medikamenta zāļu aprakstos.

Vadlīnijās atsevišķie riski un blakusefekti aplūkoti atbilstošās nodaļās saskaņā ar katras atsevišķās nodaļas struktūru.

Kopumā osteoporozes pacientu vispusīga izmeklēšana un diagnostiska var sadārdzināt pacientu ar osteoporozi izmeklēšanu un ārstēšanu, kā arī šo pacientu ārstēšanas uzsākšanu.

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa

Vadlīnijas attiecināmas uz visu vecumu un abu dzimumu pieaugušiem pacientiem, kuri nonāk veselības aprūpes speciālistu uzmanības lokā ar osteoporozes un tās izraisīto sarežģījumu simptomātiku un kuriem kādā aprūpes posmā tiek noteikta diagnoze – osteoporoze atbilstoši SSK-10 klasifikatoram: M80 Osteoporoze ar patoloģisku lūzumu; M81 Osteoporoze bez patoloģiska lūzuma; M82 Osteoporoze citur klasificētu slimību dēļ; M83 Pieaugušo osteomalācija; M84 Kaulu veseluma bojājumi; M85 Citi kaulu cietības un struktūras traucējumi (SSK-10 klasifikatora sīkāks izklāsts pievienots Vadlīniju atsevišķā nodaļā – Pielikumi).

Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei

Avoti

Vadlīniju izstrādes procesā izmantotas pieejamās elektroniskās medicīniskās datu bāzes *PubMed*, *EBSCO*, *OVID*, *Cochrane Library*, *ScienceDirect*, *SpringerLink*, *BMJ Clinical Evidence*, kā arī citas datu bāzes.

Vadlīniju izstrādes procesā tika izmantotas autoritatīvas pasaules, starptautisku un citu valstu biedrību vai asociāciju vadlīnijas, PVO rekomendācijas, Starptautiskā Osteoporozes Fonda un citu nozīmīgu starptautisko organizāciju rekomendācijas saistībā ar osteoporozi un tās izraisītiem sarežģījumiem.

Izmantotā zinātniskā literatūra un avoti apkopoti atsevišķā nodaļā – Avoti, strukturējot tās pa atbilstošām nodaļām.

Kritēriji

Vadlīnijās izmantotie avoti tika atlasīti atbilstoši Vadlīniju struktūrai. Tika izvēlēti g. k. randomizēti, pēdējo gadu laikā publicēti pētījumi (multicentru pētījumi tika uzskatīti par priekšrocību) un jaunākās starptautiskās vadlīnijas Eiropā, ASV, PVO rekomendācijas, Starptautiskā Osteoporozes Fonda (IOF) un citu nozīmīgu organizāciju un biedrību rekomendācijas un vadlīnijas pieaugušiem abu dzimumu pacientu grupām ar osteoporozi un tās izraisītiem sarežģījumiem.

Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces

Skatīt vadlīniju tekstā esošās atsauces un izmantotās literatūras vai avotu sarakstus, kas strukturēti atbilstoši katrai nodaļai.

Ieteikumu pierādījumu līmenis

Vadlīniju darba grupa ieteikumiem profilaksei, diagnostikai, ārstēšanai un rehabilitācijai vadījās un norādīja ieteikumu pierādījumu līmeņus no A līdz D saskaņā ar 2010. gada 25. maija Ministru kabineta noteikumu Nr. 469 «Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas» 5.9. apakšpunktu, kur tie skaidroti sekojoši:

A līmenis – pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze;

B līmenis – pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi);

C līmenis – pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi);

D līmenis – nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums.

Vadlīniju izstrādes finansētājs

Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija

Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas

Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts ietverts vadlīniju nodaļā Pielikumi (1. pielikums).

IEVADS

2005. gadā Latvijas Osteoporozes biedrība publicēja «Osteoporozes diagnostikas, ārstēšanas un profilakses vadlīnijas» un vēlāk, 2007. gadā – «Osteodensitometrijas mērījumu veikšanas rekomendācijas Latvijā». Kopš tā laika osteoporozes jomā notikušas ievērojamas pārmaiņas – osteoporozes un tās sarežģījumu diagnostikā ienākušas jaunas diagnostiskās metodes kaulu minerālā blīvuma noteikšanā, izstrādātas jaunas diagnostiskās metodes osteoporozes un osteoporozes izraisīto lūzumu riska noteikšanā, piemēram, Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktais datorizētais lūzumu riska noteikšanas algoritms *FRAX*, ieviestas jaunas medikamentu grupas un jauni medikamenti, izstrādāti jauni ārstēšanas un diagnostikas algoritmi.

Šīs «Osteoporozes klīniskās vadlīnijas» veidotas saskaņā ar Latvijas Republikas Ministru kabineta 2010. gada 25. maija noteikumiem Nr. 469 «Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas», norādot zinātnisko pierādījumu līmeni. Jaunajās osteoporozes vadlīnijās ir 13 nodaļas, t. sk. arī avoti un literatūras saraksts un pielikumi. Vadlīnijās pirmo reizi iekļautas nodaļas par rehabilitāciju, datorizētu lūzumu riska noteikšanas algoritma programmu jeb *FRAX*, kā arī jauni terapijas algoritmi.

Vadlīnijas, kas balstītas uz zinātniskiem pierādījumiem, jāizmanto kā lēmumu pieņemšanas līdzeklis un palīgs osteoporozes pacientu aprūpes jomā – diagnostikā, novērošanā, profilaksē, rehabilitācijā un ārstēšanā, tomēr vadlīnijas ikdienas klīniskajā praksē nevar aizvietot ārsta individuālu pieeju katram pacientam. Vadlīniju autoru kolektīvs cer, ka šīs vadlīnijas palīdzēs ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem paaugstināt osteoporozes pacientu aprūpes kvalitāti un ārstēšanas efektivitāti.

Lai šiem mērķiem palīdz tuvoties osteoporozes klīniskās vadlīnijas!



Ingvars Rasa
Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas
prezidents

SATURA RĀDĪTĀJS

1. Priekšvārds.....	1
2. Ievads.....	7
3. Klasifikācija.....	9
4. Osteoporozes un osteoporozes izraisītu lūzumu riska faktori.....	10
5. Osteoporozes un tās izraisīto komplikāciju radioloģiskā diagnostika.....	16
5.1. Duālās enerģijas rentgena absorbcimetrija (jeb DXA).....	16
5.2. Radioloģiskie izmeklējumi.....	24
6. Laboratorā diagnostika.....	27
7. Profilakse, nefarmakoloģiskā ārstēšana un rehabilitācija.....	31
8. Medikamentoza ārstēšana.....	46
8.1. Antiresorbtīvie medikamenti.....	46
8.2. Anabolās darbības paratireoīdie hormoni.....	59
8.3. Duālās darbības medikaments – stroncija ranelāts.....	60
8.4. Kombinēta un secīga osteoporozes medikamentu lietošana.....	65
9. Glikokortikosteroīdu izraisīta osteoporoze.....	67
10. Osteoporoze vīriešiem.....	77
11. Osteoporozes izraisītu lūzumu ārstēšana un rehabilitācija.....	83
12. Avoti.....	87
13. Pielikumi.....	118

3. KLASIFIKĀCIJA

Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakcija

PVO 1993. gadā pieņemtās Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu 10. klasifikācijas 1. sējuma XIII nodaļā aprakstītas «Skeleta, muskuļu un saistaudu slimības» un apakšsadaļā aprakstītas «Kaulu blīvuma un struktūras pārmaiņas (M80 – M85)», kas raksturo osteoporozi (skat. 3. nodaļas 1. pielikumu).

Osteoporozes klīniskā klasifikācija

- Primāra osteoporoze:
 - pēcmenopauzes osteoporoze
 - senila osteoporoze
- Sekundāra osteoporoze
- Idiopātiska osteoporoze

PVO osteoporozes klasifikācija, pamatojoties uz DXA T-skalas rādītājiem (1, 2, 4)

1. tabula. Osteoporozes klasifikācija, pamatojoties uz DXA rādītājiem

KMB izvērtējums	T-skalas rādītāji (SD)
Norma	$\geq -1,0$
Osteopēnija	$< -1,0$ un $> -2,5$
Osteoporoze	$\leq -2,5$
Smagas pakāpes osteoporoze	$\leq -2,5$ standarta deviācija (SD) un viens vai vairāki «trauslo kaulu» lūzumi

Par T-skalas un Z-skalas rādītājiem skat. 5. nodaļu «Osteoporozes un tās izraisīto komplikāciju radioloģiskā diagnostika».

Precīza diagnozes noteikšana saskaņā ar klasifikāciju ir svarīga klīniskajā praksē, lai izvērtētu osteoporozes profilakses un ārstēšanas iespējas katram pacientam!

4. OSTEOPOROZES UN OSTEOPOROZES IZRAISĪTU LŪZUMU RISKA FAKTORI

Definīcija (1, 2)

Osteoporoze ir sistēmiska kaulu slimība, ko raksturo samazināta kaulu masa un mikroarhitektonikas izmaiņas, kā rezultātā samazinās kaulu stiprums un palielinās lūzumu risks.

Kaula stiprumu nosaka KMB (kaulu minerālais blīvums) un kaula kvalitāte.

- Osteoporoze norit ilgstoši, biežāk bez specifiskiem klīniskiem simptomiem un parasti manifestējas ar «trauslā kaula» lūzumu. «Trauslo kaulu» lūzumi ir lūzumi, kas radušies nelielas intensitātes iedarbības rezultātā.
- Tipiskās lūzumu vietas – mugurkaula skriemeļi, augšstilba kaula kakliņš un apakšdelma kauli.

Kaulu lūzumu riska faktoru izvērtējums

- Svarīga ir savlaicīga kaulu veselības izvērtēšana un specifisku pasākumu veikšana, lai novērstu pirmo lūzumu.
- Kaulu veselības uzturēšana ir jēdziens (4), kas ietver sekojošo:
 - skeleta attīstību atbilstoši katram vecumam un iespējamās kaulu masas maksimuma sasniegšanu;
 - kaulu masas fizioloģiskā zuduma samazināšanu un savlaicīgu sekundārās osteoporozes cēloņu novēršanu;
 - kritienu un lūzumu profilaksi.
- PVO un IOF kā galveno mērķi izvirza augsta lūzuma riska pacientu atklāšanu un savlaicīgu iespējamo lūzumu novēršanas programmas īstenošanu (4).
- Lai uzlabotu lūzumu riska faktoru atklāšanu, to izmantošanu diagnostikā, ārstēšanas izvēlē un DXA metodes nozīmīguma novērtēšanā, PVO darba grupa rekomendē pirms osteoporozes ārstēšanas uzsākšanas veikt no KMB neatkarīgo un atkarīgo lūzumu riska faktoru izvērtējumu (4).
Pierādījumu līmenis B
- KMB samazinājums par vienu standarta deviāciju (SD) divkārtšo lūzumu risku.
Pierādījumu līmenis A
- Liela daļa osteoporozes izraisītu lūzumu notiek sievietēm, kurām KMB T-skalas rādītāji atbilst osteopēnijai, nevis osteoporozē. Tāpēc PVO rekomendē lūzumu riska izvērtēšanai izmantot DXA rādītājus (3, 4, 8).
Pierādījumu līmenis B

- Ar DXA iegūtie augšstilba kaula KMB rādītāji ir specifiski lūzumu riska izvērtēšanai gados vecākiem cilvēkiem, taču mugurkaula skriemeļu DXA rādītāji šiem cilvēkiem ir daļēji specifiski, jo artrozu un artrītu esamība var ietekmēt DXA datu precizitāti (3, 4).
Pierādījumu līmenis B
- Svarīga lūzumu riska izvērtēšanas sastāvdaļa ir kaulu vielmaiņas bioķīmisko marķieru noteikšana.
Pierādījumu līmenis B

Kaulu lūzumu riska faktori, kas nav atkarīgi no KMB

- **Vecums**
 - Vecums ir neatkarīgs riska faktors, sevišķi sievietēm pēc 65 gadu vecuma un vīriešiem pēc 70 gadu vecuma (3, 4, 7, 8).
 - Palielinoties vecumam, samazinās KMB un palielinās lūzumu risks (3, 4, 7, 8, 11, 12, 13).
 - Augšstilba kaula lūzuma risks 80 gadu vecumā ir 5 reizes lielāks nekā 50 gadu vecumā (4).
Pierādījumu līmenis A
- **Dzimums**
 - Sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem ir lielāks osteoporozes attīstības risks, jo ir «smalkāka» kaulu struktūra un mazāka kopējā kaulu masa (6).
 - Kaulu masas zuduma ātrums vīriešiem ir lēnāks nekā sievietēm, īpaši salīdzinot ar sievietēm menopauzē (6).
 - Sekundārās osteoporozes biežums vīriešiem ir par 40 % lielāks nekā sievietēm ar osteoporozi (6).
Pierādījumu līmenis A
- **Rase**
 - Eiropiešu rases un āzijas izcelsmes cilvēkiem ir lielāks osteoporozes attīstības risks nekā citām rasēm.
 - Melnādainās rases sievietēm ir lielāks KMB nekā baltās rases sievietēm, jo baltās rases sievietes sasniedz mazāku maksimālo kaulu masas lielumu, bet kaulu noārdīšanās process ir salīdzinoši ātrāks (6).
 - Maksimālo kaulu masas lielumu g. k. nosaka ģenētiskie faktori (70–80 %) (4).
Pierādījumu līmenis C
- **Ģenētiskā predispozīcija** jeb osteoporozes esamība ģimenes anamnēzē
Osteoporozes izraisīti lūzumi ģimenes anamnēzē 1. pakāpes radniekiem ir svarīgs riska faktors.
Jāizvērtē sekojošais:
 - «trauslo kaulu» lūzums pirms 45–50 gadu vecuma 1. pakāpes radniekiem (3, 6, 7, 8, 12, 13);
 - augšstilba kaula kakliņa lūzums vienam no vecākiem (3, 4, 8);
 - skriemeļa lūzums vienam no vecākiem (3, 4, 8, 12, 13).
Pierādījumu līmenis A

• **Ķermeņa svars** vai ķermeņa masas indekss

- Samazināts ķermeņa svars < 58 kg vai ķermeņa masas indekss (KMI) $< 18 \text{ kg/m}^2$ ir osteoporozes riska faktors.
- Samazināts KMI ir svarīgs augšstilba kaula lūzumu riska faktors (4, 5).
- Ja KMI ir $\leq 20 \text{ kg/m}^2$, augšstilba kaula lūzuma risks pieaug 2 reizes, salīdzinot ar pacientiem, kuru $\text{KMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, bet pacientiem ar $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ir lielāks lūzumu risks kritienu gadījumā (5, 6).

Pierādījumu līmenis A

• **GKS lietošana.** Skat. 9. nodaļu «Glikokortikosteroīdu izraisīta osteoporoze».

• **Reimatoīdais artrīts**

Daudzas saslimšanas ir sekundāras osteoporozes cēlonis, taču joprojām nav skaidrs, cik lielā mērā osteoporozes attīstība atkarīga no pazemināta KMB vai no šo slimību ārstēšanā izmantoto GKS ietekmes (3, 4, 12, 13).

Reimatoīdais artrīts palielina lūzumu risku neatkarīgi no KMB vai GKS lietošanas (3, 4, 12, 13).

Pierādījumu līmenis A

• **Iepriekšēji lūzumi**

- Nozīmīgs rādītājs nākamā lūzuma attīstībai (4).
- Skriemļu un nescriemļu lūzumu risks dubultojas, ja anamnēzē ir osteoporozes izraisīts lūzums (4).

Pierādījumu līmenis A

No KMB atkarīgi lūzumu riska faktori

• **Kalcijs un D vitamīns**

Osteoporozi veicina šādi faktori:

- D vitamīna deficīta izraisīta samazināta kalcijs absorbcija zarnās (3, 4);
- samazināta kalcijs reabsorbcija nierēs (3, 4, 5);
- nepietiekama uzturēšanās saulē (3, 4);
- samazināta D vitamīna sintēze ādā (3, 4, 5, 8, 12, 13).

Pierādījumu līmenis A

• **Estrogēni un testosterons (4, 6)**

- Estrogēni ietekmē kaula vielmaiņas procesus un uztur osteoklastu un osteoblastu darbības līdzsvaru, nodrošina zarnu receptoru jutību pret D vitamīnu, kalcijs uzsūkšanos, kalcijs reabsorbciju nieru kanāliņos.
- Sievietēm, kurām menopauze iestājas vēlāk, KMB ir lielāks.
- Sievietēm, kurām ir agrīna menopauze, KMB ir mazāks.
- KMB zudums ir izteiktāks menopauzes pirmajos gados.
- Testosterona līmenis ietekmē KMB (skat. 10. nodaļu «Osteoporoze vīriešiem»).

Pierādījumu līmenis B

• **Fiziskās aktivitātes (4, 8, 12, 13)**

- Nozīmīgs faktors jebkurā vecumā.

- Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem fiziskā aktivitāte palīdz sasniegt lielāku maksimālo kaulu masu. Skat. 7. nodaļu «Profilakse, nefarmakoloģiskā ārstēšana un rehabilitācija».

Pierādījumu līmenis C

• **Alkohola lietošana**

Palielināta alkohola uzņemšana pacientiem ar osteoporozi paaugstina kritienu risku, veicina kalcijs deficītu un hronisku aknu slimību attīstību, kā arī D vitamīna samazinātu uzņemšanu. Lietojot vairāk par 2 alkohola vienībām dienā, palielinās osteoporozes attīstības risks. Skat. 7. nodaļu «Profilakse, nefarmakoloģiskā ārstēšana un rehabilitācija».

Pierādījumu līmenis B

• **Kofeīna lietošana**

Vairākos pētījumos ir pierādīta sakarība starp kofeīnu saturošu dzērienu lietošanu un kaulu lūzumiem. Pierādīts, ka kofeīns samazina kalcijs uzsūkšanos zarnās un pastiprina kalcijs izdali caur nierēm, kā arī ir pierādīta kofeīna negatīvā ietekme uz kaulaudu attīstību (4). Skat. 7. nodaļu «Profilakse, nefarmakoloģiskā ārstēšana un rehabilitācija».

Pierādījumu līmenis C

• **Smēķēšana**

- Pētījumos ir pierādīta smēķēšanas negatīvā ietekme uz endogēnā estrogēna veidošanos, kā arī cigarešu sastāvā un dūmos esošā kadmija tiešā un negatīvā ietekme uz kaulu vielmaiņu (4).

- Smēķētājiem ir lielāks osteoporozes izraisītu lūzumu risks, īpaši augšstilba kaula lūzumiem, salīdzinot ar nesmēķētājiem, un tas ir atkarīgs no izsmēķēto cigarešu skaita (3, 4, 8, 12, 13). Skat. 7. nodaļu «Profilakse, nefarmakoloģiskā ārstēšana un rehabilitācija».

Pierādījumu līmenis B

Osteoporozes izraisītu lūzumu riska faktori

• Daļa osteoporozes riska faktoru vienlaikus ir arī osteoporozes izraisītu lūzumu riska faktori (7).

• PVO 2004. gadā apkopoja datus par 8 kohortas pētījumiem un noteica lūzumu riska faktorus.

• Svarīgākie osteoporozes izraisītu lūzumu riska faktori (7):

- vecums ≥ 65 gadiem;
- sieviešu dzimums;
- eiropiešu rase vai aziāti;
- $\text{KMI} \leq 20 \text{ kg/m}^2$;
- samazināts KMB rādītāji pēc T-skalas augšstilba kaula kaklīnā;
- augšstilba kaulu lūzums un «trauslo kaulu» lūzumi pacienta vecākiem;
- «trauslo kaulu» lūzums pēc 45 gadu vecuma;
- GKS lietošana;

- reimatoīdais artrīts;
- smēķēšana;
- alkohola lietošana > 2 alkohola vienībām dienā.

Lūzumu riska novērtējums ar FRAX (9)

PVO un IOF 2008. gadā izveidoja datorizētu lūzumu riska novērtēšanas algoritmu programmu – *Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)*, lai kvantitatīvi aprēķinātu un izvērtētu augšstilba kaula un osteoporozes izraisīto lielo lūzumu (piemēram, skriemeļu, augšstilba kaula kakliņa, apakšdelma) absolūto risku 10 gadu laikā (4).

- *FRAX* kalkulators izstrādāts 34 valstīm, kurām veikti katrā valstij specifiski epidemioloģiski pētījumi par osteoporozes riska faktoriem. Osteoporozes izraisīto lūzumu risku atšķiras, līdz pat 10 reizes, salīdzinot vienu valsti ar citu.
- Ja valstī nav veikti epidemioloģiskie pētījumi par osteoporozes riska faktoriem un nav izstrādāts *FRAX*, tad šī valsts var izmantot tuvākās kaimiņvalsts *FRAX* kalkulatoru.
- *FRAX* kalkulatorā ievadāmo informāciju skat. 3. pielikumā.
- *FRAX* kalkulatoru izmanto, lai novērtētu lūzumu risku sievietēm un vīriešiem pēc 40 gadu vecuma. To nevar izmantot gados jaunākiem cilvēkiem un bērniem.
- *FRAX* kalkulatoru izmanto tikai tiem pacientiem, kuri vēl nav uzsākuši osteoporozes terapiju.
- *FRAX* trūkumi: kalkulatorā nav ietverti visi zināmie riska faktori, piemēram, kritienu risks un bioķīmiskie marķieri. Dažiem riska faktoriem nav detalizēta apraksta, piemēram, GK lietošana, jau atmetam smēķēšanai.
- *FRAX* pieejams arī jaunāko DXA iekārtu programmatūrā.
- *FRAX* kalkulators interneta vietnē: www.shef.ac.uk/FRAX.

Sekundāras osteoporozes riska faktori

Definīcija

Sekundāra osteoporoze ir viens no osteoporozes veidiem, un tās iemesls ir kāda hroniska slimība vai stāvoklis, vai arī medikamentu lietošana, kas veicina un izraisa kaulaudu zudumu, kā rezultātā samazinās KMB.

- Sekundāras osteoporozes biežākos cēloņus skat. 2. pielikumā.
- Diagnosticējot osteoporozē, vienmēr ir jāizvērtē un jāizslēdz sekundāras osteoporozes iespējamība.

- Sekundāra osteoporoze jāizvērtē arī gadījumos, ja osteoporozes ārstēšanas laikā rodas lūzumi vai ja KMB ir pazemināts neatbilstoši vecumam.
- Sekundāras osteoporozes prevalence vīriešiem ir 40–65 %, bet sievietēm menopauzē – 30 % gadījumu.

Svarīgi ir precizēt un diagnosticēt sekundāras osteoporozes iemeslus un atbilstoši tos ārstēt vai novērst, kā arī pamatslimības ārstēšanā izvēlēties medikamentus, kas nesamazina KMB.

Ārstējot pamatslimību, samazinot tās aktivitāti un novēršot osteoporozes izraisošā faktora iedarbību, iespējams uzlabot KMB.

5. OSTEOPOROZES UN TĀS IZRAISĪTO KOMPLIKĀCIJU RADIOĻĪSKĀ DIAGNOSTIKA

5.1. Duālās enerģijas rentgena absorbcimetrija (jeb DXA)

- DXA ir visplašāk lietotā KMB noteikšanas metode. DXA izmanto (1, 2):
 - osteoporozes diagnostikai;
 - lūzumu riska prognozei;
 - KMB izmaiņu monitorēšanai, veicot atkārtotus mērījumus;
 - osteoporozes terapijas rezultātu novērtēšanai.
- Metodes pamatā ir divu dažādas intensitātes rentgenstaru atšķirīgā absorbcija dažāda apjoma un blīvuma audos – kaulaudos un mīkstajos audos. Datorizēti aprēķina integrāli starp kortikālo un trabekulāro KMB, to izsakot laukuma vienībā g/cm^2 (3).
- Jostas skriemeļu un augšstilba kaulu DXA aprakstu piemērus skat. 5. nodaļas 1. pielikumā.

KMB un lūzumu riska saistība

- KMB noteikšana sniedz informāciju, kas ļauj prognozēt lūzumu riska iespējamību nākotnē. Ja KMB, kas koriģēts pēc vecuma, samazinās par vienu SD pēc T-skalas, tad lūzumu risks palielinās vidēji divas reizes – robežās no 1,6 līdz 2,6 (4–6).

Pierādījumu līmenis A

- Augšstilba kaula kakliņa KMB samazināšanās pārliecinošāk liecina par augšstilba kaula kakliņa lūzumu iespējamību nekā KMB noteikšana citās skeleta vietās (relatīvais risks vienāds ar 2,6/SD), tomēr pazemināts KMB jebkurā skeleta daļā liecina par lūzumu iespējamību ne tikai mērītajā vietā, bet arī citās skeleta daļās (skat. 2. tabulu) (6).

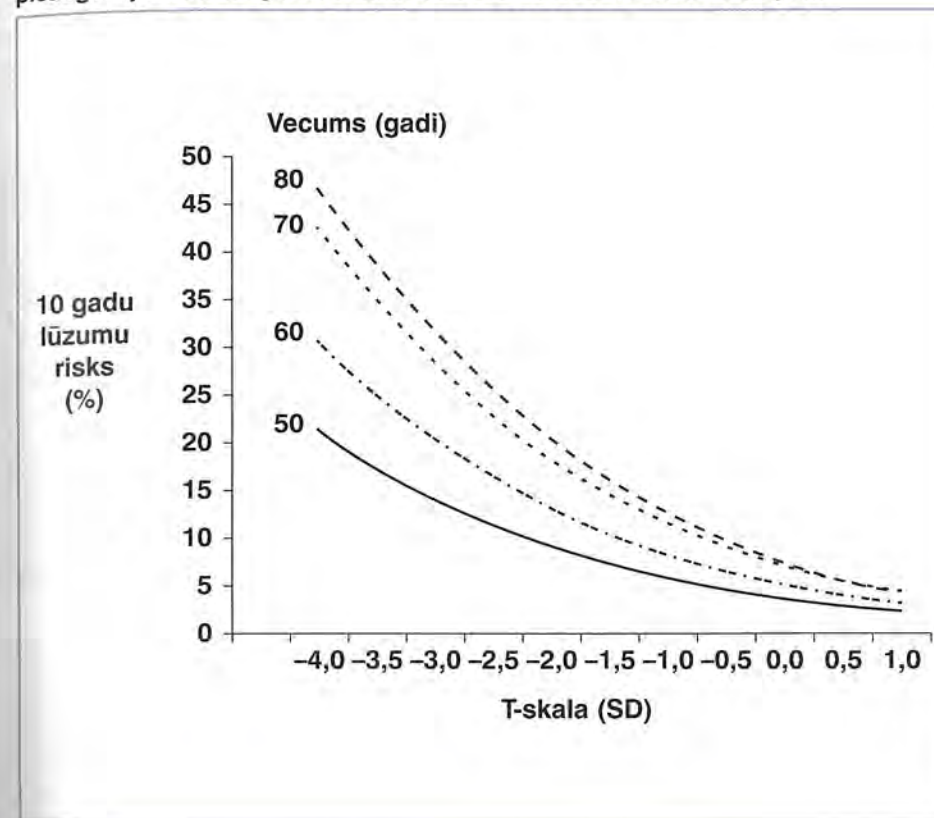
2. tabula. Lūzumu relatīvā riska pieaugums, KMB samazinoties par 1 SD

Mērījuma vieta	Apakšdelma lūzums	Augšstilba kaula kakliņa lūzums	Skriemeļu lūzums	Visa veida lūzumi
Spieķa kaula distālā daļa	1,7 (1,4–2,0)	1,8 (1,4–2,2)	1,7 (1,4–2,1)	1,4 (1,3–1,6)
Augšstilba kaula kakliņš	1,4 (1,4–1,6)	2,6 (2,0–3,5)	1,8 (1,1–1,7)	1,6 (1,4–1,8)
Jostas skriemeļi	1,5 (1,3–1,8)	1,6 (1,2–2,2)	2,3 (1,9–2,8)	1,5 (1,4–1,7)

- «Tauslo kaulu» lūzumu risks progresējoši palielinās, pieaugot vecumam. Vienādas KMB vērtības gadījumā gados vecākiem cilvēkiem ir augstāks lūzumu risks nekā gados jaunākiem cilvēkiem (skat. 1. attēlu) (7).

Pierādījumu līmenis A

1. attēls. 10 gadu simptomātisku osteoporozes izraisītu lūzumu riska iespējamība pieaugušajiem 50–80 gadu vecumā atkarībā no KMB T-skalas rādītājiem



Indikācijas KMB noteikšanai

- Sievietēm pēc 65 gadu vecuma.
- Sievietēm menopauzē pirms 65 gadu vecuma, ja ir lūzumu riska faktori (piemēram, pazemināts KMI, iepriekš pārciests «trauslo kaulu» lūzums, tādu medikamentu lietošana, kas palielina lūzumu risku; skat. 4. nodaļu «Osteoporozes un osteoporozes izraisītu lūzumu riska faktori»).
- Sievietēm pirms menopauzes, ja ir lūzumu riska faktori (skat. 4. nodaļu «Osteoporozes un osteoporozes izraisīto lūzumu riska faktori»).

- Viriešiem pēc 70 gadu vecuma.
- Viriešiem pirms 70 gadu vecuma, ja ir lūzumu riska faktori (skat. 4. nodaļu «Osteoporoze un osteoporoze izraisīto lūzumu riska faktori»).
- Pieaugušajiem, kuriem ir bijis kaulu lūzums zemas enerģijas traumas rezultātā (piemēram, apakšdelmā, skrīemēļos, augšstilba kaula kakliņā).
- Pieaugušajiem, kuru slimības vai veselības stāvokļi saistās ar samazinātu kaulu masu vai kaulaudu zudumu (piemēram, reimatoīdais artrīts, hiperparatireoidisms, hipertireoze, nieru un aknu mazspēja, dzimumhormonu deficīts, mieloma, malabsorbcija, ilgstoša imobilizācija, *anorexia nervosa*; sīkāk skat. 4. nodaļā «Osteoporoze un osteoporoze izraisīto lūzumu riska faktori»).
- Pieaugušajiem, kuriem medikamentu lietošana samazina kaulu masu vai izraisa kaulaudu zudumu (piemēram, GKS, antitireoīdie preparāti neatbilstošās devās; sīkāk skat. 4. nodaļā «Osteoporoze un osteoporoze izraisīto lūzumu riska faktori»).
- Ikvienam pacientam pirms specifiskās osteoporoze terapijas sākšanas.
- Ikvienam pacientam, lai izvērtētu osteoporoze terapijas efektu (3, 8).

Pierādījumu līmenis B

- Sievietēm, pārtraucot HAT lietošanu, jāizvērtē esošie osteoporoze riska faktori un nepieciešamība veikt KMB mērījumu (8).

Kontrindikācijas KMB noteikšanai

- Grūtniecība.
- Mazāk nekā 72 stundas pirms KMB noteikšanas ir veikti izmeklējumi, lietojot rentģena kontrastvielas un/vai radioaktīvos izotopus.

KMB novērtējums

- KMB analīzei izmanto divu skalu – T-skalas un Z-skalas rādītājus.
- T-skala – jauna un vesela pieauguša cilvēka skala, kas norāda SD skaitu virs vai zem vidējās jauna cilvēka KMB normas. References standarts T-skalas aprēķināšanai ir augšstilba kaula kakliņa rādītāji 20–29 gadus vecām baltās rases sievietēm atbilstoši *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III* datubāzei (3, 8, 9).
- Z-skala – no vecuma atkarīgā skala, kas norāda SD skaitu virs vai zem vidējās vecumam atbilstošās KMB normas. Z-skalas rādītāji ir atkarīgi arī no izmeklējamās personas dzimuma, rases, ķermeņa svara (3, 8).

Pēc T-skalas rādītājiem osteoporozi diagnosticē sievietēm menopauzē un vīriešiem pēc 50 gadu vecuma. Izmanto PVO ieteikto klasifikāciju (skat. 3. tabulu) (3, 8, 10). Pierādījumu līmenis B

3. tabula. PVO osteoporoze klasifikācija atkarībā no T-skalas

Norma	KMB $\geq -1,0$ SD
Osteopēnija	KMB $< -1,0$ SD un $> -2,5$ SD
Osteoporoze	KMB $\leq -2,5$ SD
Smagas pakāpes osteoporoze	KMB $\leq -2,5$ SD un viens vai vairāki «trauslo kaulu» lūzumi

- Osteoporozi diagnosticē saskaņā ar PVO ieteikto klasifikāciju, izmantojot jostas skriemeļu, kopējā proksimālā augšstilba kaula rādītāja vai augšstilba kaula kakliņa T-skalas rādītājus (2, 3, 8).

Pierādījumu līmenis B

- Ja centrālo DXA nav iespējams veikt, var izmantot arī spieķa kaula distālās trešdaļas T-skalas rādītājus (2, 3, 8).

Sievietēm pirms menopauzes, vīriešiem, kas jaunāki par 50 gadiem, kā arī bērniem un jauniešiem līdz 20 gadu vecumam PVO klasifikāciju neizmanto!

- Sievietēm pirms menopauzes, vīriešiem līdz 50 gadu vecumam, bērniem un jauniešiem līdz 20 gadu vecumam KMB novērtē, vadoties pēc Z-skalas rādītājiem. Ja Z-skalas rādītājs ir $-2,0$ SD vai mazāks, to definē kā «vecumam neraksturīgi mazu KMB», bet, ja Z-skalas rādītājs ir lielāks par $-2,0$ SD, to definē kā «vecumam atbilstošu KMB» (3, 8).
- Pazemināti Z-skalas rādītāji norāda uz sekundāras osteoporoze iespējamību (3, 8).

Lai nodrošinātu iegūto datu ticamību, svarīgi ir regulāri veikt DXA iekārtas kvalitātes kontroles programmas procedūras – ikdienas kvalitātes testu un periodisku (ne retāk kā reizi mēnesī) mākslīgā modeļa jeb fantoma skenēšanu un iekārtas kalibrēšanu!

KMB noteikšanai ieteicamās skeleta daļas

- Izšķir centrālos DXA un perifēros DXA (pDXA) izmeklējumus (3, 8).
Centrālie DXA izmeklējumi:
 - mugurkaula jostas daļas skriemeļi taisnā un/vai sānu projekcijās;
 - augšstilba kaula proksimālā trešdaļa taisnā projekcijā.
- pDXA izmeklējumi:
 - apakšdelma kauli;
 - papēža kauls;
 - pirkstu falangas.

Jostas skriemeļu KMB mērījumi

- KMB nosaka L_1 – L_4 skriemeļiem taisnā projekcijā (3, 8).

Pierādījumu līmenis A

- KMB nosaka visos mugurkaula jostas daļas skriemeļos, kurus ir iespējams novērtēt, izslēdzot no analīzes tos skriemeļus, kuros ir strukturālas pārmaiņas (piemēram, skriemeļa kompresijas lūzums, Šmorla trūce) vai artefakti (piemēram, skriemeļa ķermeņa cementēšana, metāla konstrukcijas). Diagnozes noteikšanai jāizmanto L_1 – L_4 vidējais rādītājs (3, 8).

Pierādījumu līmenis B

- Diagnozes noteikšanai var izmantot arī KMB vidējo rādītāju mazākam skriemeļu skaitam:
 - trīs skriemeļiem, ja nevar izmantot četrus skriemeļus, vai
 - diviem skriemeļiem, ja nav iespējams izmantot trīs skriemeļus (3, 8).

Diagnozi nedrīkst balstīt tikai uz viena skriemeļa KMB noteikšanu! Ja visi pārējie jostas skriemeļi ir jāizslēdz no analīzes, diagnostikai jāizmanto citas skeleta daļas, piemēram, augšstilba kauls vai spieķa kauls (3, 8).

- No analīzes izslēdz anatomiski izmainītus skriemeļus, ja
 - tie ir nepārprotami izmainīti un KMB nav izvērtējams sistēmas izšķirtspējas robežās;
 - analizējamā un blakus esošo skriemeļu T-skalas rādītāju atšķirība ir lielāka par vienu SD (1,0 SD) (3, 8).
 - Skriemeļu sānu projekcijas KMB rādītājus nav ieteicams izmantot diagnozes noteikšanai, bet tie ir piemēroti monitorēšanai dinamiskā (3, 8).

Augšstilba kaula KMB mērījumi

- KMB nosaka augšstilba kaula proksimālajai trešdaļai (3, 8).

Pierādījumu līmenis A

- Nosakot diagnozi, izmanto augšstilba kaula kakliņa (tā apzīmējums DXA aprakstā angļu valodā – *femoral neck*) vai kopējā proksimālā augšstilba kaula (tā apzīmējums DXA aprakstā angļu valodā – *total hip*) KMB, izvēloties zemāko no abiem KMB rādītājiem (3, 8).

Pierādījumu līmenis B

- KMB nosaka abiem augšstilba kauliem un diagnozes noteikšanai izmanto zemāko rādītāju (3, 8).
- Nav ieteicams noteikt KMB tikai vienam augšstilba kaulam, jo tas var radīt problēmas novērtējot KMB izmaiņas atkārtotos mērījumos, ja ir noticis šī augšstilba kaula lūzums vai ir veikta gūžas locītavas endoprotezēšana (3, 8).
- Nav pietiekami daudz datu, lai diagnozes noteikšanai izmantotu abu augšstilba kaulu KMB vidējos T-skalas rādītājus (apzīmējums DXA aprakstā angļu valodā – *mean*) (3, 8).
- Abu augšstilba kaulu vidējo KMB izmanto novērošanai dinamiskā. Vislabāk izvērtēt kopējo augšstilba kaulu KMB vidējo rādītāju (apzīmējums DXA aprakstā angļu valodā – *total mean*) (3, 8).

Perifēro kaulu KMB mērījumi

- Pēc PVO noteiktajiem kritērijiem *pDXA* mērījumi nav izmantojami osteoporozes diagnostikai. Izņēmums ir spieķa kaula distālās trešdaļas KMB mērījumi ar *pDXA* metodi (3, 8).
- *pDXA* mērījumus veic, lai novērtētu skriemeļu un kopējo lūzumu risku sievietēm menopauzē. Tomēr nav pietiekama pamatojuma šos rādītājus izmantot, lai prognozētu lūzumu risku vīriešiem (3, 8).
- *pDXA* nav izmantojama KMB monitorēšanai pēc terapijas uzsākšanas (3, 8).

Apakšdelma KMB mērījumi

- Diagnozes noteikšanai izmanto spieķa kaula distālās trešdaļas KMB mērījumus nedomīnējošām apakšdelmam. Nav ieteicams izvēlēties citas apakšdelma vietas (3, 8).
- Indikācijas spieķa kaula distālās trešdaļas KMB noteikšanai:
 - nav iespējams noteikt vai izvērtēt augšstilba kaulu un/vai mugurkaula skriemeļu KMB;
 - hiperparatireoīdisma gadījumā;
 - pacientiem ar lielu ķermeņa svaru, kas pārsniedz DXA iekārtai maksimāli pieļaujamo ķermeņa svaru (3, 8).

Atkārtoti KMB mērījumi

- Atkārtotas KMB pārbaudes izmanto, lai noteiktu, vai jāuzsāk līdz šim neārstētu pacientu ārstēšana. Uz to norāda būtiska KMB samazināšanās (piemēram, vairāk nekā 3 % gada laikā) atkārtotā mērījumā, kas pārsniedz ar vecumu saistīto KMB zuduma līmeni. No vecuma atkarīgais kaulu masas zudums, kas sākas pēc 50 gadu vecuma, nepārsniedz 0,5 līdz 1,0 % gada laikā. Menopauzes noteiktais kaulu masas zudums, kas sākas 3–5 gadus pirms pēdējā menstruālā perioda un turpinās 3–5 gadus pēc menopauzes, ir robežās no 1,0 līdz 2,0 % gada laikā (11, 12).

Pierādījumu līmenis B

- Mērījumi dinamiskā ļauj izvērtēt osteoporozes terapijas efektivitāti, konstatējot KMB palielinājumu vai stabilizēšanos (13).

Pierādījumu līmenis D

- Atkārtotie KMB mērījumi palīdz atklāt, kuriem pacientiem ārstēšana nav efektīva. Par to liecina KMB samazinājums. Negatīvas dinamikas gadījumā ārstēšana ir jāpārskata un atkārtoti jānovērtē iespējamie osteoporozes sekundārie cēloņi (8, 13).
- Atkārtots KMB mērījums jāveic, kad sagaidāmās KMB izmaiņas pārsniedz vai ir vienādas ar minimālo statistiski nozīmīgo izmaiņu (MNI) (3, 8, 14, 15).
- Laika intervālu starp mērījumiem nosaka individuāli saskaņā ar katra pacienta klīnisko stāvokli: optimāli 12–24 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas vai terapijas maiņas un turpmāk ar lielākiem laika intervāliem (piemēram, pēc 24–36 mēnešiem), kad terapeitiskais efekts ir pārliecinošs (13, 15).

Pierādījumu līmenis B

- Ja pēc 5 gadu ilgās osteoporozes terapijas KMB normalizējas un nav notikuši jauni lūzumi, tad ir jāapsver jautājums par osteoporozes ārstēšanas pārtraukšanu (*drug holidays*) un ir jāveic DXA. Turpmāk DXA jāveic ar 1–2 gadu intervālu, kā arī jāapsver jautājums par kaulu vielu maiņas marķieru noteikšanu. Jāatzīmē, ka šajā jautājumā vienota nostādne vēl nav panākta.
- Stāvokļos, kas saistās ar strauju kaulu masas zudumu, piemēram, lietojot GKS, atkārtotus mērījumus var veikt biežāk (skat. 9. nodaļu «Glikokortikosteroīdu izraisīta osteoporozē»).
- Novērošanai dinamiskā ir piemēroti jostas skriemeļu, augšstilba kaulu, kā arī spieķa kaulu DXA izmeklējumi (3, 8, 15).

Atkārtoti mērījumi jāveic ar to pašu iekārtu un tajā pašā skenēšanas režīmā
Nav iespējams kvantitatīvi salīdzināt ar dažādām iekārtām iegūtus KMB datus vai aprēķināt MNI, ja nav veikta iekārtu salīdzinošā kalibrācija!

Precizitātes novērtēšana

- Katrai DXA iekārtai jānosaka pieļaujamā mērījumu kļūda (precizitāte) un jāaprēķina MN (skat. 3. tabulu) (3, 8, 14, 15).
- Ja ar DXA iekārtu strādā vairāki speciālisti, tad pieļaujamo mērījumu kļūdu un MN nosaka, aprēķinot vidējo rādītāju.
- Katram speciālistam jāveic precizitātes novērtējums, nosakot KMB 15 pacientiem trīs reizes vai 30 pacientiem divas reizes, pēc katras skenēšanas veicot pacienta repozīciju – ļaujot pacientam piecelties un atkal viņu apgūdot (8, 14, 15).

Pierādījumu līmenis D

- MNI ir mazākās KMB izmaiņas, ko var uzskatīt par statistiski nozīmīgām (3, 8).
- Starptautiskā Klīniskās densitometrijas biedrība (jeb ISCD) rekomendē aprēķināt MN 95 % ticamības intervālā, reizinot 2,77 ar precizitātes kļūdu (piemēram, ja precizitātes kļūda ir 1,5 %, tad $MNI = 2,77 \times 1,5 \% = 4,2 \%$) (8).

Ja KMB izmaiņas ir lielākas par MNI, tad tās var uzskatīt par ticamām
Ja KMB izmaiņas ir mazākas par MNI, tad nav pārliecības, kas to izraisījis – var neprecīzi veikts mērījums vai mainījies KMB.

3. tabula. DXA precizitātes rādītāji un MNI

Mērījuma vieta	Maksimāli pieļaujamās kļūdas līmenis (%)	MNI (%)
Jostas skriemeļi	1,9	5,3
Augšstilba kaula kopējais rādītājs	1,8	5,0
Augšstilba kaula kakliņš	2,5	6,9

Skriemeļu lūzumu novērtēšana

- Mugurkaula skriemeļu sānu projekcijas augstas kvalitātes attēla iegūšanu ar DXA metodi ar mērķi noteikt skriemeļu lūzumus, to veidus un pakāpes, sauc par skriemeļu lūzumu novērtēšanu (SLN) (3, 8, 16).
- Skriemeļu lūzumu veidus un pakāpes nosaka, izmantojot *Genant HK*, *Wu CY* un līdzautoru klasifikāciju (skat. 5. nodaļas 2. pielikumu) (17, 18).

Skriemeļu lūzumu novērtēšanas indikācijas

- Katram pacientam, kam SLN iegūtie rezultāti var ietekmēt osteoporozes aprūpi un ārstēšanu (3, 8, 16).

Pierādījumu līmenis B

- Sievietēm menopauzē un vīriešiem ar samazinātu KMB, piemēram, osteopēniju, un papildus vēl vienu no sekojošiem kritērijiem:
 - sievietes pēc 70 gadu vecuma vai vīrieši pēc 80 gadu vecuma;
 - auguma samazinājums kopš jaunības vairāk par 4 cm sievietēm vai vairāk par 6 cm vīriešiem;

Pierādījumu līmenis D

- dokumentēts auguma samazinājums par vairāk nekā 2 cm sievietēm vai dokumentēts auguma samazinājums par vairāk nekā 3 cm vīriešiem;

Pierādījumu līmenis D

- iepriekš nediagnosticēti skriemeļu ķermeņu lūzumi;
- divi vai vairāki sekojoši kritēriji:
 - sievietes vecumā no 60 līdz 69 gadiem vai vīrieši vecumā no 70 līdz 79 gadiem;
 - neskriemeļu lūzumi anamnēzē;

Pierādījumu līmenis D

- auguma samazinājums kopš jaunības par 2 līdz 4 cm sievietēm vai par 3 līdz 6 cm vīriešiem;
- hroniskas sistēmiskas slimības, kas saistās ar paaugstinātu skriemeļu lūzumu risku, piemēram, vidēji smagas vai smagas pakāpes HOPS, seropozitīvs reimatoīdais artrīts, Krona slimība;
- vīrieši, kuri saņem androgēnu nomācējterapiju vai kuriem ir veikta orhektomija (3, 8, 16).

- Sievietēm vai vīriešiem, kuri ilgstoši lieto GKS (piemēram, prednizolonu ≥ 5 mg dienā vai tā ekvivalentu trīs mēnešus un ilgāk) (3, 8, 16).

- Sievietēm menopauzē vai vīriešiem ar osteoporozē atbilstošiem KMB rādītājiem, ja viena vai vairāku skriemeļu lūzumu dokumentācija un atradne mainītu aprūpi un ārstēšanu (3, 8, 16).

Pierādījumu līmenis B

5.2. Radioloģiskie izmeklējumi

Rentgenogrāfija

- Pielietojot rentgenogrāfijas izmeklēšanas metodes, diagnosticē osteoporozes izraisītus lūzumus galvenokārt mugurkaula skriemeļu ķermeņos, augšstilba kaula kaklīnā un galviņā, kā arī apakšdelma kaulu distālajā daļā. Rentgenogrammas veicamas divās projekcijās (19).
- Kaulu minerālo blīvumu (KMB) ar rentgenogrāfijas metodi nenosaka.
Pierādījumu līmenis A

Skriemeļu lūzumu izvērtējums

- Jāveic mugurkaula kvantitatīvā morfometrija – skriemeļu ķermeņu augstuma mērījumi, lai noteiktu skriemeļu ķermeņu lūzuma pakāpi, saskaņā ar *IOF*, kā arī *Genant HK*, *Wu CY* un līdzautoru klasifikāciju (17, 18).
- Pēc *IOF*, *Genant HK*, *Wu CY* un līdzautoru klasifikācijas, skriemeļu ķermeņu lūzumus iedala ķīļveida, divpusējos ieliekuma un šķembainajos lūzumos.
- Pēc skriemeļa ķermeņa augstuma samazināšanās pakāpes lūzumus iedala (skat. 2. pielikumu):
 - vieglas pakāpes lūzums – skriemeļa augstums samazināts par 20–25 %;
 - mērenas pakāpes lūzums – skriemeļa augstums samazināts par 25–40 %;
 - smagas pakāpes lūzums – skriemeļa augstums samazināts vairāk nekā par 40 %.
- Mugurkaula rentgenogrammas jāsalīdzina ar iepriekš veiktām tās pašas mugurkaula daļas rentgenogrammām, lai noteiktu lūzuma pakāpi, kā arī lai izvērtētu lūzuma attīstības dinamiku (17).

Kvantitatīvā ultrasonogrāfija

- Ar kvantitatīvo ultrasonogrāfiju (*QUS*) nosaka kaula lūzuma risku, pamatojoties uz ultraskaņas ātruma un ultraskaņas joslas platuma samazināšanos starp ultraskaņas devēju un uztvērēju. Ultraskaņas vājināšanās, joslas platuma izkliedēšanās un absorbcijas mērījumi korelē ar kaulu stiprību un trabekulu saistību (20). Ar *QUS* izvērtē, piemēram, papēža kaulu, apakšdelma kaulus, apakšstilba kaulus, falangas un metatarsālos kaulus.
Pierādījumu līmenis C

Datortomogrāfija

- Ar datortomogrāfiju (*CT*) diagnosticē osteoporozes izraisītus mugurkaula, augšstilba kaula galviņas un kakliņa, apakšdelma kaulu un citu kaulu lūzumus. *CT* jāveic spirālās izmeklēšanas režīmā ar kaula algoritma izmeklēšanas parametriem. Pēc *CT* izmeklējumā iegūtiem aksiālās plaknes skriemeļu attēliem jāveic mugurkaula izmeklētās daļas

rekonstrukcija gan sagitālajā, gan koronārajā plaknē. Ar *CT* labāk nekā rentgenogrāfijā var izvērtēt, piemēram, osteoporozes izraisīto kaulu lūzuma veidu, laužto kaulu fragmentu lokalizāciju, kā arī apkārtējos mīksto audus, savukārt mugurkaula skriemeļu lūzumu gadījumā – mugurkaula kanāla stāvokli, kaulu fragmentu ietekmi uz muguras smadzeņu apvalkiem un neirālajiem elementiem mugurkaula kanālā un atverēs (21). *CT* izmeklējumā saņemta jonizējošā starojuma deva (*JSD*) ir 6–8 reizes lielāka nekā rentgenogrāfijas izmeklējumā (22, 23).

Pierādījumu līmenis B

Kvantitatīvā datortomogrāfija

- Ar kvantitatīvo datortomogrāfiju (*QCT*) diagnosticē skriemeļu kortikālā un trabekulārā kaula minerālo blīvumu, kā arī, izmantojot spirālās skenēšanas režīmu, ir iespējams veikt augšstilba kaula kakliņa izmeklējumus, trīsdimensiju rekonstrukcijas ar KMB noteikšanu (24). Lai veiktu šos izmeklējumus, daudzslāņu datortomogrāfam ir nepieciešama speciāla programma un kalibrēšanas fantoms (25).
- Mērījumus izsaka mg/cm^3 .

QCT rezultāti nav salīdzināmi ar DXA rezultātiem, jo tās ir divas dažādas KMB noteikšanas tehnikas!

- Lai veiktu *QCT* kontroles izmeklējumu un izvērtētu ārstēšanas rezultātus, atkārtota *QCT* jāveic ar to pašu daudzslāņu datortomogrāfijas iekārtu, ievērojot tādu pašu pacienta pozīciju, izmeklējuma galda novietojumu un tos pašus radioloģiskos izmeklēšanas datus kā iepriekšējā izmeklējuma laikā. *JSD*, ko *QCT* izmeklējuma laikā saņem pacienti, ir ievērojami lielāka nekā *DXA* laikā (0,001–0,006 mSv) saņemtā deva un ievērojami mazāka nekā mugurkaula pārskata rentgenogrāfijas laikā saņemtā *JSD* (0,3–2,0 mSv) vai ikgadējā fona radiācijas deva (2,5 mSv). *JSD* ir atkarīga no *QCT* izmeklēšanas protokola. Vienslāņa *QCT* izmeklējuma laikā (L_1 – L_3 skriemeļiem) sagaidāmā *JSD* deva ir 0,09–0,15 mSv un 1 mSv 3D daudzslāņu *QCT* izmeklējuma laikā L_2 – L_3 skriemeļu līmenī (26).

Pierādījumu līmenis B

Perifērā QCT

- Ar perifērās *QCT* (*pQCT*) palīdzību tiek noteikts kaulu lūzumu risks, veicot KMB mērījumus lielā lielakaula distālajā daļā vai spieķa kaula distālajā daļā. Pēdējos gados ar *pQCT* nosaka kaula struktūras mikroarhitektūru (27).
- *pQCT* izmeklējumā saņemta efektīvā *JSD* ir mazāka par 0,001 mSv (28).

Magnētiskā rezonanse

- Magnētisko rezonansi (*MR*) izmanto kaulu lūzuma iemeslu diferenciāldiagnostikai, kā arī apkārt esošo mīksto audu stāvokļa izvērtēšanai.

- Mugurkaula skriemeļu ķermeņu kompresijas lūzuma gadījumā svarīgi ir diferencēt, piemēram, osteoporozes izraisītu lūzumu, iekaisuma radītu lūzumu, traumatisku lūzumu, jaunveidojumu, t. sk. metastāžu izraisītu lūzumu.
- Svarīgi ir izvērtēt skriemeļu formu, apkārtējo mīksto audu un mugurkaula kanāla stāvokli, kā arī diagnosticēt iespējamo lūzušā skriemeļa kaulu fragmentu ietekmi uz mugurkaula kanālā esošajām neirālajām anatomiskajām struktūrām (29, 30).

Pierādījumu līmenis B

- Saņemto JSD dažādos radioloģiskos izmeklējumos skat. 3. pielikumā.

6. LABORATORĀ DIAGNOSTIKA

- Primāra osteoporoze nav saistīta ar specifiskām bioķīmiskām vai hormonālām izmaiņām. Laboratorisko testu noteikšanas mērķis ir izslēgt sekundāru osteoporozi un precizēt kalcija un kalciotropo hormonu (piemēram, PTH, D vitamīna) iespējamās izmaiņas un iesaistīšanos kaulu vielmaiņas procesos. Izmeklējot pacientus ar osteoporozi, 30 % gadījumu konstatē laboratorisko testu izmaiņas (3, 4).
- Laboratorisko testu izvēle atkarīga no osteoporozes smaguma pakāpes, pacienta dzimuma, vecuma un lūzumu esamības vai neesamības. Klīniskās izmeklēšanas, anamnēzes datu, radioloģisko un arī laboratoro izmeklēšanas metožu mērķis:
 - izslēgt slimības, kas norisinās līdzīgi kā osteoporoze (piemēram, osteomalāciju);
 - identificēt osteoporozes iemeslus un cēloņus;
 - novērtēt osteoporozes izraisītu lūzumu iespējamību;
 - izvēlēties optimālu ārstēšanu;
 - veikt sākotnējos izmeklējumus, lai turpmāk monitorētu ārstēšanas norisi.
- Pamata laboratoriskos izmeklējumus skat. 4. tabulā.

4. tabula. Pamata laboratoriskie izmeklējumi (1, 2, 5, 21, 24)

Rādītājs
Pilna asinsaina
Eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ)
Kreatinīns serumā un glomeruļu filtrācijas ātrums GFĀ
CRO (creaktīvais olbaltums) serumā
Kalcijs serumā
Fosfors serumā
Sārmainā fosfatāze serumā
Alaninaminotransferāze (ALAT) serumā
Tireoidstimulējošais hormons (TSH) serumā
Proteinogramma serumā (pacienti ar skriemeļu lūzumiem)
25(OH)D vitamīns serumā

- Atkārtoti 25(OH)D vitamīns jānosaka pacientiem, kuri lieto specifiskus medikamentus osteoporozes terapijā vai kuriem atkātojas ar osteoporozi saistīti lūzumi, vai kuriem osteoporozes ārstēšanas laikā samazinās KMB, vai kuriem slimības, stāvokļi un lietotie medikamenti ietekmē D vitamīna absorbciju vai darbību (2, 5, 21, 24).

Pierādījumu līmenis D

- 25(OH)D vitamīns jānosaka apmēram 3 mēnešus pēc D vitamīna devu titrācijas uzsākšanas (2, 5, 24).

Pierādījumu līmenis B

- 25(OH)D vitamīna līmeni nerekomendē noteikt veseliem cilvēkiem ar zemu D vitamīna deficīta risku (piemēram, pacientiem bez osteoporozes; pacientiem, kuriem slimības stāvokļi un medikamenti neietekmē D vitamīna absorbciju vai darbību) (2, 5, 24).

- 1,25(OH)₂D vitamīna noteikšana serumā nav nepieciešama, lai diagnosticētu D vitamīna nepietiekamību un deficītu, vai arī lai monitorētu ārstēšanu ar D vitamīnu.

Pierādījumu līmenis D

- Pacientu klīniskā izmeklēšana nepieciešama, lai identificētu blakusslimību ietekmi uz osteoporozi vai precizētu KMB samazināšanās iemeslus (5).

Pierādījumu līmenis B

bet, tā kā slimību attīstība bieži ir asimptomātiska, nepieciešama laboratorā izmeklēšana sekundāras osteoporozes izslēgšanai (2–5).

Pierādījumu līmenis D

- Retrospektīvā pētījumā (3) sievietēm menopauzē ar osteoporozes asimptomātisku norisi (piemēram, bez lūzumiem) laboratorā izmeklēšanā 90 % gadījumu konstatēja dažādas slimības vai stāvokļus (3, 4). Ja klīniskā izmeklēšana, anamnēzes dati un laboratorā izmeklēšana norāda uz sekundāru osteoporozi, tad nepieciešama papildu laboratorā izmeklēšana atbilstoši iespējamai pamatslimībai (skat. 5. tabulu). Sekundāru osteoporozi diagnosticē 50 % sieviešu un 60 % vīriešu (24). Laboratoriskie izmeklējumi sevišķi attiecas uz pacientiem līdz 50 gadu vecumam, kā arī pacientiem, kuriem nav osteoporozes riska faktoru un vienlaicīgu «trauslo kaulu» lūzumu (24).

5. tabulā norādīta tikai daļa laboratoro izmeklējumu un padziļināta laboratorā izmeklēšana atkarīga no pamatslimības.

5. tabula. Sekundāras osteoporozes pacientiem biežāk indicētie laboratorie izmeklējumi (1, 2, 5, 21, 24)

Rādītājs	Dažu pamatslimību piemēri
PTH serumā	Hiperparatireoidisms
Kortizols diennakts urīnā	Cushing sindroms
Endomiazīna, transglutamināzes antivielas serumā	Celiakija
Kopējais olbaltums, albumīns serumā	Mielomas slimība
Proteinogramma serumā	Mielomas slimība
Kalcijs, nātrijs un kreatinīns diennakts urīnā	Idiopātiskas hiperkalciūrijas sindroms
Prolaktīns serumā	Hiperprolaktinēmija
Testosterons, dzimumhormonu saistošais globulīns (SHBG) serumā	Hipogonādisms
Folikulu stimulējošais hormons (FSH) serumā	Hipogonādisms
Luteinizējošais hormons (LH) serumā	Hipogonādisms

6. tabula. Biežāko laboratorisko rādītāju izmaiņas dažu slimību gadījumos (24)

Rādītāji Dažu slimību piemēri	Kalcijs serumā	Fosfors serumā	PTH serumā	Kalcijs urīnā
Ģimenes hipokalciūriskā hiperkalciēmija	↑	N vai ↑	↑ vai N	↓ vai N
Osteoporoze	N	N	N	N
Osteomalācija	N vai ↓	N vai ↓	N	↓

Kaulu vielmaiņas bioķīmiskie marķieri

- Kaulu vielmaiņas bioķīmiskie marķieri norāda uz kaulu vielmaiņas stāvokli. Tos nosaka, lai izvērtētu lūzumu risku, noteiktu ārstēšanas efektivitāti pacientiem ar osteoporozi terapijas laikā un lai izvērtētu perorālo medikamentu absorbcijas traucējumus, palielinātu pacientu līdzestību un «medikamentu brīvdienu» laikā noskaidrotu kaulu vielmaiņas stāvokli. Tas ir papildfaktors lēmumu pieņemšanai par terapijas uzsākšanu vai turpināšanu arī citās retākās klīniskās situācijās (1, 5, 20).
- Kaulu vielmaiņas bioķīmiskos marķierus iedala divās grupās (25): kaulu resorbcijas marķieri un kaulveides marķieri. Kaulveides marķieri ir, piemēram, sārmainā fosfatāze un tās kaulu frakcija, osteokalcīns, I tipa prokolagēna N-propeptīds serumā. Kaulu resorbcijas marķieri ir, piemēram, piridinolīns, deoksipiridinolīns, I tipa kolagēna karboksitermināla šķērssaites (cross-linking) telopeptīds jeb CTX, tartrārezistentā skābā fosfatāze.
- Saskaņā ar IOF 2011. gada izstrādātajām rekomendācijām (20) referentie kaulu vielmaiņas marķieri ir:
 - I tipa prokolagēna N-propeptīds serumā jeb PINP, kas ir kaulveides marķieris;
 - I tipa prokolagēna C-termināla telopeptīds serumā jeb CTX, kas ir kaulu resorbcijas marķieris.
- Kaulu vielmaiņas bioķīmisko marķieru līmenis liecina par lūzumu risku neatkarīgi no KMB (6–13, 20), bet to saistība ar citiem osteoporozes riska faktoriem vēl jānoskaidro pētījumos.
- Ārstēšana ar antiresorbtiem medikamentiem sākotnēji samazina kaulu resorbcijas marķierus un vēlākā terapijas laikā samazina kaulveides marķierus. Ārstēšana ar anaboliskiem medikamentiem sākotnēji palielina kaulveides marķierus un vēlākā terapijas laikā – kaulu resorbcijas marķierus (14, 20).
- Daudzos pētījumos pierādīta nozīmīga sakarība starp kaulu vielmaiņas marķieriem anti-resorbti medikamentu lietošanas laikā gan skriemeļu, gan arī neskriemeļu lūzumu risku (15–19, 20, 21, 25). KMB izmaiņas notiek lēni, ir vidēji izteiktas un ne tik cieši korelē ar lūzumu risku kā kaulu vielmaiņas marķieru izmaiņas, it sevišķi antiresorbti medikamentu lietošanas laikā (17, 19, 20).

- Kaulu vielmaiņas marķieri jāizvērtē pirms terapijas uzsākšanas un atkārtoti pēc 3, 6 un 12 mēnešiem (20, 23), kā arī pacientiem, kuri vēl nesaņem osteoporozes ārstēšanu, veicot sākotnējo laboratoro izmeklēšanu, un pacientiem «medikamentu brīvdien» laikā.
- Neskatoties uz tehnoloģiskajiem sasniegumiem kaulu vielmaiņas marķieru laboratorās tehnikas ieviešanā, šobrīd šo marķieru bioloģiskā variabilitāte un analizējamā materiāla variabilitāte, kā arī standartizācijas problemātika aizkavē to plašu pielietojumu ikdienas klīniskajā praksē un paredzamo lūzumu riska noteikšanu (22).

7. PROFILAKSE, NEFARMAKOĢISKĀ ĀRSTĒŠANA UN REHABILITĀCIJA

- Kaulu veselību veicinošs dzīvesveids (piemēram, pietiekama kalcija un D vitamīna lietošana, fiziska slodze, kritienu profilakse) ir jāievēro ikvienam – bērniem, pusaudžiem, gados jauniem cilvēkiem, cilvēkiem, kuriem ir riska faktori osteoporozes attīstībai, un pacientiem ar osteoporozi.
- Osteoporozes nefarmakoloģiskai terapijai ir sekojoši mērķi:
 - veicināt skeleta attīstību un sekmēt maksimālas kaula masas sasniegšanu gados jauniem cilvēkiem;
 - aizkavēt kaulu masas samazināšanos, organismam novecojot vai sekundāras osteoporozes iemeslu rezultātā;
 - saglabāt strukturālu skeleta vienotību;
 - novērst lūzumus.
- Rehabilitācijas galvenais mērķis ir kaulu lūzumu riska samazināšana un pacientu atveseļošanās veicināšana pēc osteoporozes izraisīta kaulu lūzuma.
- Rehabilitācija jāuzsāk pēc iespējas agrīni, lai uzlabotu veselības stāvokli un dzīves kvalitāti pacientiem ar osteoporozi un samazinātu kritienu risku, kā arī jaunu vai atkārtotu kaulu lūzumu iespējamību (1).
- Kaulu lūzumu profilakses pasākumu nodrošināšanai nepieciešamas zināšanas par skeletāliem (piemēram, pazeminātu KMB) un ekstraskelletāliem (piemēram, kritieniem) riska faktoriem (2,3).

Kalcijs

- Pietiekama kalcija uzņemšana ir viens no osteoporozes profilakses un ārstēšanas stūrakmeņiem (4).
- Pierādījumu līmenis A**
- Pietiekama kalcija uzņemšana jaunībā nodrošina maksimālas kaulu masas sasniegšanu visas dzīves laikā (5, 6).
- Pierādījumu līmenis A**
- Ja uzņemtā kalcija daudzums ir nepietiekams, lai nodrošinātu normālu kalcija līmeni asins serumā, organismā pastiprināti sintezējas PTH un veidojas sekundārs hiperparatireoīdisms. Sekundāra hiperparatireoīdisma apstākļos pastiprinās kaulu resorbcija.
 - Kalcija ietekme uz skeletu ir sekojoša:
 - bērniem un pusaudžiem papildu kalcija lietošana nodrošina lielāku kaulu masu (5, 6);
- Pierādījumu līmenis A**
- sievietēm menopauzē un pacientiem ar osteoporozi kalcija preparātu papildu lietošana palielina KMB par 1,6 %, taču nav pierādījumu par kalcija preparātu lietošanas labvēlīgo ietekmi uz lūzumu risku (10–11).
- Pierādījumu līmenis A**

- Ieteicamās kalcija dienas devas dažādās vecuma grupās sniegtas 7. tabulā. Šīs devas norāda kopējo ar uzturu un medikamentiem uzņemamo elementārā kalcija daudzumu (skat. 7. tabulu) (7).

7. tabula. Ieteicamās kalcija devas

Vecums vai dzīves periods	Kalcija daudzums (mg/dienā)
0–1 gads	200–260
1–3 gadi	700
4–8 gadi	1000
9–18 gadi	1300
19–50 gadi	1000
50–70 gadi	Vīrieši – 1000; sievietes – 1200
Vairāk kā 70 gadi	1200
Grūtnieces un sievietes, kas baro bērnu ar krūti	1000–1300

- Pētījumi liecina, ka vīrieši un sievietes pēc 50 gadu vecuma ar uzturproduktiem saņem nepietiekamu kalcija daudzumu dienā, proti, 600–700 mg (8).

Pierādījumu līmenis C

- Kalcija deficītu biežāk konstatē gados vecākiem cilvēkiem.
- Kalcija nepietiekamības riska faktori ir sekojoši:
 - samazināta kalcija un D vitamīna uzsūkšanās kuņģa un zarnu traktā;
 - nepietiekama D vitamīna aktivācija nierēs;
 - malabsorbcija;
 - GKS lietošana;
 - samazināta kuņģa sālsskābes sekrēcija (piemēram, atrofiska gastrīta un protonu sūkņa inhibitoru lietošanas gadījumā);
 - pretepilepsijas medikamentu lietošana;
 - celiakija (arī asimptomātiska).
- Sievietēm pēc 50 gadu vecuma jāuzņem 1200 mg kalcija dienā, vīriešiem – vismaz 1000 mg kalcija dienā.
- Lai sasniegtu optimālu kalcija dienas devu, vispirms jācenšas palielināt kalcija daudzumu uzturā, bet kalcija preparāti jāpievieno, ja ar uzturu ieteicamo kalcija devu ir grūti sasniegt. 8. tabulā sniegta informācija par kalcija daudzumu atsevišķos pārtikas produktos (9).

8. tabula. Kalcija daudzums pārtikas produktos

Uzturprodukti	Kalcija daudzums (mg/100 g)
Piens 0,5 %, 1 %, 2 %	126
Kefīrs 0,5 %, 2 %	123
Paniņas	121
Biezpiens 2 %	87
Jogurts bez augļiem	167
Jogurts ar augļiem	148
Cietie sieri (piemēram, Čedaras, Holandes)	700
Mīkstie sieri (piemēram, kamambērs, brī)	386
Kausētie sieri (piemēram, «Dzintars»)	560
Kazas siers	508
Saldējums	90
Konservēts lasis ar asakām	210
Konservētas sardīnes ar asakām	196
Vārītas pupiņas	68
Vārīti brokoļi	31
Vārīti rabarberi	147
Vārīti spināti	103
Vārīti Ķīnas kāposti	82
Mandeles	160
Apelsini	26

- Kalcija karbonāta preparāti satur lielāko elementārā kalcija daudzumu (vidēji 40 %), tāpēc, lai nodrošinātu noteiktu kalcija devu, dienā jālieto mazāks kalcija tablešu skaits. Kalcija karbonāts ir arī viens no lētākajiem kalcija sāļiem. Lai kalcija karbonāta preparāti labi uzsūktos, ir nepieciešama kuņģa sālsskābes sekrēcija, tāpēc tie jālieto maltītes laikā vai ar pusglāzi skābas sulas. Šo preparātu blaknes ir saistītas ar kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumiem, piemēram, aizcietējumiem un vēdera pūšanos.
- Kalcija citrāta preparāti ir dārgāki un satur mazāku elementārā kalcija daudzumu (vidēji 21 %), tāpēc optimālas kalcija devas nodrošināšanai dienā jālieto lielāks tablešu skaits. Kalcija citrāta preparātu uzsūkšanās nav atkarīga no kuņģa sālsskābes sekrēcijas,

tāpēc tos var lietot jebkurā dienas laikā. Kalcija citrāta preparātu blaknes ir līdzīgas kalcija karbonātam, taču to iespējamība un intensitāte ir mazāka.

- Lai kalcija uzsūkšanās kuņģa un zarnu traktā būtu maksimāla, kalcija devai vienā lietošanas reizē nevajadzētu pārsniegt 600 mg. Ja pacientam dienā jāuzņem vairāk par 600 mg elementārā kalcija, kalcija dienas deva jāsadala pa vairākām lietošanas reizēm.
- Kalcija dienas devai nevajadzētu pārsniegt 2500 mg dienā. Nav pierādījumu par to, ka kalcija daudzums, kas pārsniedz 1200–1500 mg dienā, dod papildu ieguvumu kaulu veselībai, bet tas var sekmēt nierakmeņu veidošanos (12).

Pierādījumu līmenis A

- Pacienti ar nierakmeņu slimību pirms kalcija preparātu lietošanas jāizmeklē, lai atklātu to veidošanās cēloni un izslēgtu hiperkalciuriju.

D vitamīns

- D vitamīns sintezējas ādā ultravioleto staru B spektra (UVB) (290–315 nm) ietekmē, kā arī to uzņem ar uzturu kā holekalciferolu (D_3 vitamīnu) un ergokalciferolu (D_2 vitamīnu).
- D vitamīns aknās hidroksilējas par 25(OH)D vitamīnu jeb kalcidiolu un nierēs – par 1,25(OH) $_2$ D vitamīnu jeb kalcitriolu. Kalcitriols ir visaktīvākais D vitamīna metabolīts, tieši tas veic D vitamīnam piemītošās funkcijas organismā.
- D vitamīns veicina kalcija uzsūkšanos kuņģa un zarnu traktā, kā arī tam ir būtiska loma kaulu veselības nodrošināšanā.
- D vitamīna ietekme uz skeletu ir sekojoša:
 - klīnisko pētījumu metaanalīzes pierāda, ka D vitamīna lietošana (deva 700–800 SV un vairāk) samazina augšstilba kaula kakliņa lūzumu risku par 26 % un neskriemeļu lūzumu risku par 23 % (13, 14);

Pierādījumu līmenis B

- D vitamīns uzlabo muskuļu funkcijas (piemēram, muskuļu spēku) un līdzsvara sajūtu (15), kā arī par 22 % mazina kritienu risku (16).

Pierādījumu līmenis B

- 18 pētījumu metaanalīze liecina, ka D vitamīns samazina kopējo mirstību par 7 % (17).

Pierādījumu līmenis B

- 25(OH)D vitamīna līmeņa noteikšana serumā ir labākais rādītājs, kas atspoguļo organisma nodrošinājumu ar D vitamīnu.

- 9. tabulā norādīti 25(OH)D vitamīna raksturlielumi serumā, kas raksturo optimālu D vitamīna līmeni, D vitamīna nepietiekamību vai deficītu (18).

Pierādījumu līmenis D

9. tabula. D vitamīna līmeņa serumā raksturlielumi

Raksturlielumi	25(OH)D līmenis (ng/ml)	25(OH)D līmenis (nmol/l)
Optimāls D vitamīna līmenis	30–60	75–150
D vitamīna nepietiekamība	20–29	50–74
D vitamīna deficīts (vidēji smagas pakāpes)	10–19	25–49
D vitamīna deficīts (smagas pakāpes)	< 10	< 25
D vitamīna intoksikācija	> 150	> 374

- Lai aizkavētu osteoporozes attīstību, svarīgi nodrošināt optimālu D vitamīna daudzumu organismā visas dzīves laikā.

Pierādījumu līmenis A

- Lielākajai daļai pieaugušu cilvēku D vitamīna daudzums organismā ir mazāks par vēlamu (19).

Pierādījumu līmenis B

- Gados vecākiem pacientiem D vitamīna nepietiekamība vai deficīts var veidoties biežāk nekā gados jauniem cilvēkiem. Īpaši liels D vitamīna nepietiekamības vai deficīta risks ir gados vecākiem pacientiem:

- ar malabsorbciju (piemēram, celiakiju);
- ar hronisku nieru slimību;
- ar palielinātu KMI;
- GKS lietošanas gadījumā;
- antikonvulsantu lietošanas gadījumā;
- ar citām nopietnām slimībām;
- kas maz uzturas saulē.

- Cilvēkiem pēc 50 gadu vecuma ieteicamā D vitamīna dienas deva ir 800–1000 SV dienā. Tomēr, lai nodrošinātu optimālo D vitamīna līmeni (25(OH)D līmenis serumā 30 ng/ml un vairāk), D vitamīna medikamentu deva var sasniegt 2000 SV dienā un pat vairāk (17).

Pierādījumu līmenis D

- Galvenais D vitamīna avots ir tā sintēze ādā saules staru UVB spektra ietekmē. Uzturprodukti, kas satur D vitamīnu, ir «treknās» jūras zivis (piemēram, lasis, menca), olu dzeltenumi un aknas. 10. tabulā sniegta informācija par D vitamīna daudzumu uzturprodukta (9).

10. tabula. D vitamīna daudzums uzturproduktos

Uzturprodukti	D vitamīna daudzums (SV porcijā)
Mencu aknu eļļa, 1 tējkarote	924
Grilēts lasis, 100 g	284
Grilēta makrele, 100 g	352
Konservēts tuncis, 100 g	144
Konservētas sardīnes, 100 g	184
Bagātinātas brokastu pārslas, 30 g	52
Vidēja lieluma olas dzeltenums, 50 g	36
Aknas, cepta jēra gaļa, 100 g	36
Svaigas šitaki sēnes, 99 g	100
Kaltētas šitaki sēnes, 99 g	100
Ar D vit. bagātināts (100 SV) piens, 226 g	100
Ar D vit. bagātināts (100 SV) jogurts, 226 g	100
Ar D vit. bagātināta (100 SV) apelsīnu sula, 226 g	100
Ar D vit. bagātināts (100 SV) sviests, 99 g	50
Ar D vit. bagātināts (100 SV) margarīns, 99 g	430

- Daudzi kombinētie polivitamīni un kalcija preparāti arī satur D vitamīnu. Tomēr ar uzturproduktiem un polivitamīniem ir grūti nodrošināt optimālu D vitamīna līmeni serumā tāpēc nereti, lai sasniegtu pietiekamu D vitamīna līmeni, ir jāizmanto īpaši D vitamīna medikamenti.

- D vitamīna medikamenti ir: holekalciferols jeb D₃ vitamīns un ergokalciferols jeb D₂ vitamīns.

- Lietojot D₃ vitamīna un D₂ vitamīna medikamentus vienādās devās katru dienu, to efekivitāte ir līdzīga (20).

Pierādījumu līmenis A

- Salīdzinot D₃ vitamīna un D₂ vitamīna medikamentus ar pagarinātu lietošanas intervālu (piemēram, reizi nedēļā vai mēnesī) vienādās devās, D₃ vitamīns ir 2–3 reizes efektīvāks (21).

Pierādījumu līmenis B

- Holekalciferola (D₃ vitamīna) lietošana pa 1000 SV reizi dienā paaugstina 25(OH)D līmeni serumā par 10 ng/ml.

- D₃ vai D₂ vitamīna medikamentu lietošana reti izraisa blaknes. D vitamīna medikamentu pārdozēšanas gadījumā var attīstīties hiperkalciēmija un/vai hiperkalciūrija. Īpaši rūpīgi kalciēmija un kalciūrija jākontrolē pacientiem, kuri lieto D vitamīna medikamentus un kuriem ir granulomatozas slimības (piemēram, sarkoidoze, tuberkuloze) vai audzēji (piemēram, ne-Hodžkina limfoma, sīkšņu plaušu karcinoma). Šo slimību gadījumā organismā var pastiprināties sintezēties aktīvais D vitamīns jeb kalcitriols.

- Optimāls kalcija un D vitamīna līmenis serumā jāasniedz visiem pacientiem pirms specifiskas osteoporozes terapijas uzsākšanas.

- Kalcija un D vitamīna papildu lietošana pacientiem, kuri osteoporozes terapijā izmanto bisfosfonātu grupas medikamentus, izraisa papildu KMB pieaugumu skriemeļos (22).

Pierādījumu līmenis D**Pietiekams olbaltumvielu daudzums uzturā**

- Liela loma kaulu veselības uzturēšanā visā dzīves laikā līdztekus kalcijam un D vitamīnam ir sabalansētam uzturam un pietiekamam olbaltumvielu daudzumam tajā.

- Pietiekams olbaltumvielu daudzums uzturā (0,8–1,0 g/kg dienā) aizkavē kaulu masas zudumu pacientiem pēc augšstilba kaula lūzuma (23).

Pierādījumu līmenis D

- Papildu olbaltumu lietošana pacientiem ar augšstilba kaula lūzumu ļauj labāk atgūt kustībspēju un samazina laiku, kas jāpavada slimnīcā pēc lūzuma (24).

Pierādījumu līmenis A

- Gados jaunām sievietēm (piemēram, pacientēm ar *anorexia nervosa* vai sievietēm ar ļoti intensīvu fizisku slodzi, piemēram, profesionālām sportistēm), kuras ar uzturproduktiem neuzņem nepieciešamo olbaltumvielu daudzumu, diagnosticē aizkavētu menstruāciju sākšanos un vidēji par divām SD mazāku KMB nekā vienaudzēm (25).

Pierādījumu līmenis D**Citi diētas faktori**

- Nav veikti nejaušināti kontrolēti pētījumi, kas pierādītu magnija labvēlīgo ietekmi uz lūzumu riska samazināšanu vai kaulu masas pieaugumu.

- Pārmērīga A vitamīna lietošana (vairāk nekā 10 000 SV dienā) var pasliktināt kaulu veselību, jo tā var sekmēt KMB samazināšanos un palielināt lūzumu risku (26).

Pierādījumu līmenis D

- K vitamīna lietošana (1 mg dienā) samazina kaulu aprites ātrumu un aizkavē kaulu masas zudumu sievietēm menopauzē (27).

Pierādījumu līmenis A

- Nav statistiski ticamu datu par K vitamīna ietekmi uz lūzumu risku. Šajā jomā ir nepieciešami turpmāki pētījumi.

Alkohola un smēķēšanas ierobežojums

- Klīnisko pētījumu metaanalīze pierāda, ka smēķēšana palielina ar osteoporozi saistītu lūzumu risku (28). Nikotīns negatīvi ietekmē estrogēnu metabolismu. Cigaretēs esošais kadmījs tiešā veidā negatīvi ietekmē kaulus.

Pierādījumu līmenis B

- Lūzumu risks ir lielāks tiem, kuri turpina smēķēt, nekā tiem, kas smēķēšanu pārtraukuši (28). Tāpēc visiem pacientiem ar osteoporozi jāiesaka atnest smēķēšanu.

Pierādījumu līmenis B

- Pacienti, kuri lieto divas un vairāk alkohola vienības dienā, ir palielināts lūzumu risks. To nosaka lielāks kritienu biežums, kā arī aknu bojājuma un malnutrīcijas izraisīts kalcija un D vitamīna deficīts (29).

Pierādījumu līmenis B

- Sievietēm menopauzē ar palielinātu osteoporozes attīstības risku nevajadzētu lietot vairāk par vienu alkohola vienību dienā (piemēram, 260 ml alus vai 120 ml vīna, vai 30 ml stiprā alkohola).

Kofeīns

- Klīniskos novērojumos ir konstatēta saistība starp kofeīnu saturošu dzērienu (piemēram, kafijas, tējas, enerģijas dzērienu) lietošanu un biežākiem lūzumiem (30, 31).

Pierādījumu līmenis C

- Kofeīns palielina kalcija ekskreciju ar urīnu. Galveno kofeīnu saturošo dzērienu kaitīgo ietekmi nosaka tas, ka tie konkurē ar piena produktiem uzturā, tā samazinot kopējo ar uzturu uzņemto kalcija daudzumu.

- Pacienti jāiesaka lietot ne vairāk kā 300–500 ml kofeīnu saturošu dzērienu dienā.

Pierādījumu līmenis C

Kritienu profilakse

- Visbiežāk ar osteoporozi saistīti lūzumi notiek pēc kritieniem. Tāpēc osteoporozes ārstēšanas plānā noteikti jāiekļauj pasākumu programma kritienu novēršanai.

Pierādījumu līmenis B

- Kritienu riska faktori (32) ir sekojoši:
 - palīgierīču trūkums vannasistabā (piemēram, rokturi, neslidošs paklājs);
 - nenostiprināti paklāji;
 - nepietiekams apgaismojums;
 - šķēršļi (piemēram, sliekšņi, pakāpieni);
 - slidenas grīdas;

- laikapstākļiem (piemēram, slidenam laikam) nepiemēroti apavi;
- lielāks vecums;
- sieviešu dzimums;
- D vitamīna nepietiekamība ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$);
- nomierinošu medikamentu lietošana (piemēram, psihotropie medikamenti, narkotiskie analģētiķi, antikonvulsanti);
- vāja redze, vāja nakts redze, bifokālo brillu lietošana;
- iepriekšēji kritieni;
- kognitīvi traucējumi;
- ortostatiska hipotensija;
- nemiers un uzbudinājums;
- aritmijas;
- depresija;
- dehidratācija;
- malnutrīcija;
- urīna nesaturēšana;
- kifoze;
- līdzsvara traucējumi;
- samazināta propriocepcija;
- muskuļu vājums;
- bailes no kritieniem.

Vingrinājumu nozīme kritienu riska mazināšanā

- Kritienu risku veicinoši faktori ir arī mazkustīgums un neiromuskulārās funkcijas pasliktināšanās (33–36).

Pierādījumu līmenis A

- Mazkustīgumu un neiromuskulārās funkcijas izmaiņas konstatē veselības stāvokļu, piemēram, Parkinsona slimības, miopātijas, augšējā motorā neirona sindroma, kā arī normāla novecošanas procesa rezultātā.

- Samazinoties muskuļu masai un II tipa ātro muskuļu šķiedru daudzumam, samazinās muskuļu spēks un tonuss, līdz ar to samazinās spēja reaģēt uz sensoru kairinājumu un izvairīties no kritiena.

- Nervu sistēmas izmaiņas, piemēram, Purkinjē šūnu daudzuma samazināšanās smadzeņu struktūrā *substantia nigra* vai muguras smadzeņu priekšējos ragos, izraisa līdzsvara un koordinācijas traucējumus, pazemina taktilo un vibrācijas sajūtu sliekšni, samazina reakciju uz sensoriem kairinājumiem un tādējādi samazina spēju reaģēt uz apkārtējo vidi un veicina nestabilitāti.

- Lai rehabilitācijas programma būtu efektīva, pacientiem vingrinājumi jāpiemēro individuāli. Pacienti ar hipostēniju, līdzsvara traucējumiem un veiclības zudumu jāizjautā par neiromuskulāriem traucējumiem, blakusslimībām, redzes traucējumiem, kā arī lietotajiem medikamentiem (37–40).

Pierādījumu līmenis A

Līdzsvara un veiklības vingrinājumi

- Līdzsvars ir «ķermeņa stabilitāte», savukārt veiklība ir «ātra, aktīva, vienmērīga kustība» (41).
- Vingrinājumi, kas uzlabo līdzsvaru, piemēram, līdzsvara vingrinājumi, *tai čī* vingrinājumi ir efektīvi pacientiem ar lielāku kritienu risku (33, 42–48).
Tai čī ir sens viduslaiku Ķīnas vingrinājumu veids, kura teorētiskais pamatojums ir ticība tam, ka enerģijas plūsma (*či*) caur ķermeni ir nozīmīga veselības sastāvdaļa. Vingrinājumu laikā ķermeņa kustības ir lēnas, plūstošas un graciozas. Uzska, ka *tai čī* ir arī terapeitiskas meditācijas veids. Līdz šim pētījumos atklāts, ka *tai čī* vingrinājumi palielina kustību apjomu locītavās, uzlabo lokanību un līdzsvaru.
- Veiklības vingrinājumi samazina kritienu risku gados vecākiem pacientiem. Tie jāizmanto kā alternatīva tiem pacientiem, kuri nespēj izpildīt citus muskuļus spēcinošus vingrinājumus (41, 49, 50).

Pierādījumu līmenis A

- Veiklības un līdzsvara vingrinājumi jāiekļauj visās individuāli izstrādātās kompleksās rehabilitācijas programmās (51).

Pierādījumu līmenis D

Posturālās kontroles vingrinājumi

- Posturālā kontrole ir spēja saglabāt atsevišķu ķermeņa segmentu saskaņotu mijiedarbību ar apkārtējo vidi. Šo jēdzienu bieži lieto kā sinonīmu līdzsvaram.
- Posturālās kontroles sistēmas galvenās funkcijas ir šādas:
 - saglabāt ķermeņa pozīciju pret gravitācijas spēku, tā sekmējot līdzsvaru;
 - fiksēt ķermeņa segmentu orientāciju un stāvokli, kas savukārt nodrošina apkārtējās vides kairinājumu uztveršanu un atbildes reakciju uz tiem.
- Torakālā hiperkifoze, kas radusies osteoporozes izraisītu mugurkaula skriemeļu lūzumu rezultātā, izraisa sāpes un arī paaugstinātu kritienu risku (52).
- Posturālās kontroles vingrinājumi un muguras atliecējmusku spēka treniņš ir svarīgi mugurkaulāja deformāciju, īpaši hiperkifozes, profilakses un korekcijas sastāvdaļa (53).

Pierādījumu līmenis A

- Posturālās kontroles vingrinājumi palīdz samazināt kaulu un muskuļu sāpes (1, 54–56).
- Posturālās kontroles vingrinājumi uzlabo krūškurvja ekskursijas, palielinot vitālo kapacitāti un uzlabojot pacienta subjektīvo pašsajūtu (56).

Pierādījumu līmenis C

- Posturālās kontroles vingrinājumi palīdz noturēt ķermeņa gravitācijas centru tādā stāvoklī, kas uzlabo līdzsvaru un tādējādi aizkavē kritienus (57).

Pierādījumu līmenis B

- Lai samazinātu kritienu un tiem sekojošo lūzumu skaitu, jāpievērš uzmanība pietiekamam kalcija un D vitamīna daudzumam un fiziskai aktivitātei, kā arī sliktas redzes korekcijai, citu slimību (piemēram, neiroloģisko) ārstēšanai, lietoto medikamentu blaknēm, kas var ietekmēt līdzsvaru, kā arī apkārtējās vides piemērošanai un drošībai.

Gūžu locītavu apvidus aizsarglīdzekļi

- Pacienti, kuriem ir vairāki būtiski kritienu riska faktori vai jau bijis augšstilba kaula lūzums, var valkāt īpašus gūžu locītavu apvidus aizsarglīdzekļus (58).
- Gūžu locītavu apvidus aizsarglīdzekļi ir tehniski palīgīdzekļi, ko lieto gūžu locītavu apvidus aizsardzībai.
- Tos iedala rīgīdos, ko izgatavo no plastmasas, metāla vai stiklšķiedras, un dinamiskos, ko izgatavo no elastīga mikrošķiedru auduma.
- Gūžu locītavu apvidus aizsarglīdzekļi samazina augšstilba kaulu lūzumu biežumu un samazina lūzumu risku gados vecākiem cilvēkiem ar centrālās nervu sistēmas traucējumiem, kuri dzīvo vieni vai aprūpes iestādēs (59, 60).
- Gūžu locītavu apvidus aizsarglīdzekļus nelieto tiem pacientiem ar osteoporozi, kuriem ir mērens vai mazs osteoporozes izraisītu lūzumu risks un kuri vēl ir aktīvi (60, 61).
- Nav zinātnisku pierādījumu par gūžu locītavu apvidus aizsarglīdzekļu lietderību pacientiem ar osteoporozi un koksartrozes izraisītu sāpju sindromu (62, 63).

Vingrinājumu nozīme KMB samazinājuma aizkavēšanā

- Galvenie fizisko vingrinājumu veidi ir šādi:
 - lokanības vingrinājumi, kas galvenokārt uzlabo locītavu kustību apjomu;
 - aerobie vingrinājumi, piemēram, soļošana, skriešana, riteņbraukšana, kas uzlabo kardiovaskulārās sistēmas funkcijas;
 - anaerobie vingrinājumi, piemēram, svaru celšana (hanteles vai trenāžieri), kas palielina muskuļu spēku.
- Fizisko vingrinājumu efektivitāte KMB palielināšanā ir atkarīga no konkrētās ķermeņa daļas, ko vingrinājums ietekmē (64).

Pierādījumu līmenis A

- Jāizvēlas tādi vingrinājumi, kas var iedarboties uz klīniskajiem simptomiem atbilstošajā ķermeņa segmentā (65).

Aerobie vingrinājumi

- Aerobie vingrinājumi efektīvi aizkavē KMB samazināšanos mugurkaulā un plaukstu pamatnes locītavā (66).

Pierādījumu līmenis A

- Pierādījumu līmenis par aerobo vingrinājumu ietekmi uz KMB citu ķermeņa daļu kaulos nav pietiekams.

Nodarbības uz spēka vingrinājumu trenāžieriem

- Nodarbības uz spēka vingrinājumu trenāžieriem efektīvi aizkavē KMB samazināšanos savukārt pretestības treniņa efektivitāte nav uz KMB palielināšanos pierādīta (64, 67, 68).
Pierādījumu līmenis A

Spēka treniņš noteiktas ķermeņa daļas muskuļiem

- Muskuļu grupu spēka palielināšanās pārliecinoši korelē ar KMB palielināšanos noteiktā ķermeņa daļā (69, 70, 53).
Pierādījumu līmenis A

Staigāšana vai soļošana

- Staigāšana ātrā gaitā un kāpšana pa kāpnēm korelē ar mazāku KMB samazinājuma pakāpi (71–75).
Pierādījumu līmenis A
- Staigāšanai kā vingrinājumu sastāvdaļai jābūt intensīvai un ar spēcīgu atspērienu no zemes; tā jāveic īsos ciklos un jāatkārto vairākas reizes nedēļā (76–80). Pētījumos izvērtēta no vienas līdz četrām stundām nedēļā ilgās staigāšanas efektivitāte.
Pierādījumu līmenis C

Mugurkaula ortozes vai korsetes

- Izšķir trīs veidu spinālās ortozes: rigidās jeb cietās, semirigidās jeb pusciētās un dinamiskās (81–83). Spinālās ortozes apzīmē arī pēc mugurkaula segmenta, kuram tā domāta, piemēram, torakālā ortoze, cervikālā ortoze.
- Rigidās jeb cietās ortozes ir indicētas mugurkaula skriemeļa kompresijas un akūta skriemeļa lūzuma ārstēšanā (84–86).
Pierādījumu līmenis A
- Rigidās jeb cietās spinālās ortozes ieteicams lietot mazāk kā 45–60 dienas (81).
Pierādījumu līmenis D
- Semirigidās jeb pusciētās un dinamiskās spinālās ortozes ir indicētas spinālo deformāciju izraisīto sāpju un mīksto audu vājuma ārstēšanā (87–90).
Pierādījumu līmenis D
- Semirigidā jeb puscieta un dinamiskā spinālo ortožu lietošana jāiekļauj motorās funkcijas rehabilitācijas programmās, pakāpeniski samazinot ortožu lietošanu (91), kā arī hiperkifotisko ķermeņa stāvokļu koreģēšanai un proprioceptīvā efekta stimulēšanai (91, 92).
Pierādījumu līmenis C
- Nav iegūti pārliecinoši zinātniski pierādījumi par mugurkaula korsešu lietošanas efektivitāti pacientiem ar osteoporozi.

Rehabilitācijas pasākumu klasificēšana un stratēģiju izvēle

- Kritēriji, pēc kuriem klasificē osteoporozes pacientu rehabilitācijas pasākumus, ietver sekojošus faktorus: vecumu, menopauzes sākumu, KMB, fizisko aktivitāšu paradumus, kritienu risku. Pamatojoties uz tiem, visus rehabilitācijas pasākumus var iedalīt agrīnajos un vēlinajos.
- Agrīnie rehabilitācijas pasākumi ir piemēroti veselām sievietēm menopauzē un pacientiem ar osteopēniju. Rehabilitācijas programma, kurā iekļauti muguras muskulatūras spēka vingrinājumi un augšstilba muskulatūras pretestības vingrinājumi, var palēnināt KMB samazināšanos menopauzes sākuma posmā (65).
- Vēlinie rehabilitācijas pasākumi ir piemēroti sievietēm menopauzē ar osteoporozi un iepriekšējiem kaulu lūzumiem, kā arī pacientiem ar palielinātu kritienu risku. Šai programmai jābūt kā papildinājumam osteoporozes medikamentozai un nemedikamentozai ārstēšanai. Pacientiem ar muguras sāpēm un posturālās kontroles grūtībām jāizmanto arī semirigidās jeb pusciētās vai dinamiskās ortozes (65).
- Nosakot pacienta kaulu lūzumu risku, jāņem vērā vairāki būtiski faktori, piemēram, pazemināts KMB, kritienu risks, kā arī to kumulatīvā ietekme (93). Šo faktoru esamība ir indikācija tādas rehabilitācijas programmas izveidošanai, kas ir pielāgota pacienta individuālām vajadzībām (94–98).
Pierādījumu līmenis A

Rehabilitācijas pasākumu nozīme ilgā laika posmā

- Lai gan ilgstošu rehabilitācijas pasākumu efektivitāte daudzu gadu garumā ir maz pētīta, tā tomēr jāuzskata par svarīgu sekmīgas rehabilitācijas priekšnoteikumu degeneratīvo stāvokļu gadījumos (65).
- Pētījumi pierāda īslaicīgu (piemēram, daži mēneši gada laikā), bet intensīvu rehabilitācijas programmu ilgtermiņa rezultātu efektivitāti (53, 99), tomēr pierādījumu līmenis nav pietiekams. Rekomendācijām atbilst secinājums, ka treniņa programmu ar spēka vingrinājumiem var ierobežot līdz dažiem mēnešiem gada laikā, ja fiziskās slodzes režīms ir intensīvs. Rehabilitācijas efektivitāti var pārbaudīt. Rehabilitācijas kursus regulāri jāatkārto (53).
Pierādījumu līmenis B
- Ilgstoša (piemēram, vairāku gadu garumā) zemas intensitātes vingrinājumu programma ir efektīva, ja periodiski atjauno pacienta motivāciju un veic adekvātu klīnisko novērošanu (37, 39, 46, 96, 100–102).
Pierādījumu līmenis A
- Vingrinājumu programmām jāuzlabo pacienta funkcionālās spējas un dzīves kvalitāte, jo tas veicina rehabilitācijas turpināšanu (65).
Pierādījumu līmenis D

Nevēlamās fizisko vingrinājumu blaknes

- Lai gan uzskata, ka vingrošana ir efektīva, tomēr visās rehabilitācijas programmās jāpievērš uzmanība iespējamām blaknēm un tās jānorāda atbilstošos medicīniskos dokumentos. Biežākās fizisko vingrinājumu blaknes ir, piemēram, muskuļu, kaulu un locītavu sāpes, kritieni vingrošanas laikā, ortostatiska hipotensija, stenokardijas lēkmes un elpas trūkums.

- Uzsākot jebkuras fiziskās aktivitātes, kurām pacients nav adaptēts, jāņem vērā visas iespējamās kontrindikācijas, piemēram, internās, muskuloskeletālas, neiroloģiskas slimības un to izraisīti funkcionāli ierobežojumi (49, 97).

Pierādījumu līmenis A

- Vingrinājumu programmu intensitātei jābūt individuālai, īpaši spēka un līdzsvara vingrinājumu programmās, kā arī tiem pacientiem, kuri iepriekš nav veikuši fiziskas aktivitātes (65).

Pierādījumu līmenis D

Speciālie ieteikumi

- Pirms uzsākt rehabilitācijas programmu, jāņem vērā ne tikai pacienta veselības stāvoklis, diagnostisko testu rezultāti, medikamentu lietošana, diēta un ieradumi, bet jāizvērtē arī pacienta fiziskais, funkcionālais, psihiskais un sociālais stāvoklis.
- Jāplāno tādas rehabilitācijas programmas, kas ietver drošu mobilitātes, ikdienas dzīves aktivitāšu un smagumu celšanas treniņu. Fiziskās izmeklēšanas laikā atklātie funkcionēšanas ierobežojumi pēc iespējas jākompensē ar tehniskiem palīgīdzekļiem.
- Atkarībā no pacienta sākuma stāvokļa jāizveido vingrinājumu programma, kas ietver, piemēram, aerobos vingrinājumus ar svaru celšanu, posturālo treniņu, spēka un pretestības vingrinājumus, miksto audu stiepšanu, locītavu mobilizāciju un līdzsvara treniņu. Vingrinājumi palīdz uzlabot funkcionēšanu, palielināt kaulu masu, muskuļu spēku, uzlabot līdzsvaru un samazināt kritienu risku.
- Rehabilitācijas programmu laikā, ja nepieciešams, jālieto specifiskie medikamenti osteoporozes ārstēšanai un citu grupu medikamenti, kā arī jārealizē citi nefarmakoloģiskie pasākumi.
- Cik vien iespējams, jāizvairās no ilgstošas imobilizācijas, gultas režīma. Ja tas nepieciešams, jārekomendē iespējami īslaicīgs un tikai daļējs gultas režīms vai ar biežiem starplaikiem sēdus stāvoklī, vai staigājot.
- Pacientiem ar akūtiem skriemeļu lūzumiem vai hroniskām sāpēm pēc skriemeļu sabrukšanas jāiesaka lietot spinālo ortozi, lai samazinātu spiedienu uz lūzuma vietu un atvieglotu sāpes, kā arī noturētu mugurkaulu pēc iespējas fizioloģiskā stāvoklī.
- Pacientiem ar spināliem lūzumiem jāveic adekvāta un atbilstoša sāpju samazināšana ar fizikālās medicīnas, fizioterapijas metodēm vai medikamentiem. Jāpievērš uzmanība tādām medikamentu blaknēm kā dezorientācija un sedācija, kas var veicināt kritienus.

- Pacientu stāvokļa izvērtēšanā jānoskaidro arī blakusslimības un to ārstēšana, lai izvairītos no nevēlamas medikamentu mijiedarbības, kā arī apkārtējās vides faktori, piemēram, mājas vide kā viens no kritienu riska faktoriem.
- Gados vecākiem pacientiem ar palielinātu kritienu risku (piemēram, kritieniem anamnēzē, līdzsvara un redzes traucējumiem) augšstilba kaula lūzumu risku var samazināt gūžu locītavu apvidus aizsarglīdzekļi.

Ieteikumi vingrinājumiem

- Aerobie vingrinājumi un pretestības vingrinājumi aizkavē KMB samazināšanos. Jāiesaka vingrinājumi, kuros kauls un muskulis strādā pret gravitācijas spēku un ķermeņa svārstās uz apakšējām ekstremitātēm, piemēram, lēna skriešana, pastaiga vai dejošana. Šobrīd iesaka spēka vingrinājumus, kas palielina muskuļu masu un stiprina kaulus, piemēram, svaru celšanu vai atbilstošus treniņus.
- Daudzas ikdienas dzīves aktivitātes un lielākā daļa sporta aktivitāšu ietver šo vingrinājumu principus, tomēr jāatceras, ka pacientiem ar osteoporozī dažas kustības, piemēram, rotācija, fleksija, kā arī liela slodze, var būt nevēlamas. Tādēļ pacientiem ar osteoporozī jārekomendē fiziskās formas noteikti uzturēšanas principi.
- Specifiskums: jāizvēlas specifiski vingrinājumi un jāizvirza individuāli mērķi, piemēram, KMB palielināšana, muskuļu spēka palielināšana, veiklības uzlabošana, kardiopulmonālās funkcijas uzlabošana.
- Virsslodze: vingrinājumu ilgums, intensitāte, biežums, kā arī vingrinājumos lietoto smagumu svārstās pakāpeniski jāpalielina, līdz tie pārsniedz stresa sliekšni, bet neievaino mikstos audus vai kaulus.
- Atgriezeniskums: jāatceras, ka vingrinājumu pozitīvais efekts samazināsies, ja tie tiks pārtraukti.
- Sākuma stāvoklis: pacienti, kuriem sākumā ir mazāks funkcionālo spēju līmenis, iegūst lielāku stāvokļa uzlabošanos.
- Sasniegtā efekta samazināšanās: jo vairāk pacients tuvojās vingrinājumu sniegtajam fizioloģiskajam «griestu efektam», jo lielāka piepūle nepieciešama, lai sasniegtu pat nelielu stāvokļa uzlabošanos.

8. MEDIKAMENTOZĀ ĀRSTĒŠANA

8.1. Antiresorbīvie medikamenti

Bisfosfonāti

- Bisfosfonātu grupas medikamenti ir sintētiski pirofosfātu atvasinājumi, kuros skābekļa atoms aizvietots ar oglekļa atomu, t. i., šīs grupas medikamentu pamatstruktūru veido divu fosforu un viena oglekļa atoma komplekss P-C-P, kas ir noturīgs pret ķīmisku un fermentatīvu hidrolīzi, cieši saistās ar kaulu un nomāc tajā resorbcijas procesu (1–3).
- Bisfosfonātu grupas medikamentu piesaisti kaulam nodrošina tieši P-C-P struktūra, bet antiresorbīvo aktivitāti noteic katra konkrētā medikamenta sānu ķēdes (2, 4).
- Dažādu bisfosfonātu grupas medikamentu antiresorbīvā aktivitāte (*in vitro* un *in vivo*) atšķiras (skat. 11. tabulu) (2).

11. tabula. Dažādu bisfosfonātu grupas medikamentu antiresorbīvā aktivitāte

Medikamenta ķīmiskais nosaukums	Medikamenta antiresorbīvā aktivitāte
Etidronāts	1 reize
Klodronāts, tiludronāts	10 reižu
Pamidronāts	100 reižu
Alendronāts	100–1000 reižu
Risedronāts, ibandronskābe	1000–10 000 reižu
Zoledronskābe	> 10 000 reižu

- Bisfosfonātu grupas medikamentu piesaiste kaulam būtiski atšķiras. Visspēcīgāk kaulam piesaistās zoledronskābe. Piesaiste kaulam dilstošā secībā samazinās: alendronātam, ibandronskābei, risedronātam, etidronātam un klodronātam (3).
- Bisfosfonātu grupas medikamentu uzsūkšanās kuņģa un zarnu traktā ir ļoti zema (< 1 %), turklāt tā krasi samazinās ēdiena un dzērienu, piemēram, sulas, kafijas, tējas, kā arī lietoto medikamentu, piemēram, kalcija saturošu medikamentu, omeprazola klātbūtnē. Bisfosfonātiem nonākot organismā, lielākā daļa (> 50 %) uzkrājas skeletā un ilgstoši tur saglabājas (to vēlīnais pusizvades periods ir 10 gadi) (5).
- Bisfosfonāti no organisma izvadās lēni (agrīnais pusizvades laiks ir aptuveni 10 dienas). Tie nemetabolizējas un neizmainītā veidā tiek izvadīti ar urīnu (2).
- Bisfosfonātu grupas medikamentu darbības mehānisms ir sekojošs:
 - bisfosfonāti uzkrājas pārsvarā tajās skeleta vietās, kur notiek kaula resorbcija. Tie koncentrējas uz kaula virsmas resorbcijas lakūnās, kur iekļūst osteoklastos (1);

- bisfosfonāti nomāc osteoklastu veidošanos, palielina osteoklastu apoptozi un samazina osteoklastu aktivitāti (1–8). Bisfosfonātu grupas medikamentu darbības pamatmehānisms ir osteoklastu aktivitātes mazināšana. Bisfosfonāti specifiski nomāc fermenta farnesilpirofosfātsintēzes aktivitāti. Šis fermenta trūkums samazina mevalonāta sintēzi, kas savukārt nepieciešams olbaltumu prenilācijas procesam osteoklastos. Osteoklastu aktivitāti regulējošo signālproteīnu sintēzes traucējumi ir galvenais osteoklastu aktivitātes zuduma cēlonis (4, 6);
- bisfosfonāti nomāc arī osteoblastu funkciju, samazina to veidošanās aktivitāti (4, 8);
- bisfosfonātu grupas medikamenti aizkavē kaulu masas zudumu sievietēm menopauzē un arī vīriešiem ar osteoporozi (9–19);

Pierādījumu līmenis A

- kaulu masas zudums palēninās, jo bisfosfonāti samazina kaulu vielmaiņas ātrumu: osteoklastu izraisītās kaulu resorbcijas lakūnas vairs nav tik dziļas, kaulu mineralizācijas process ir pilnīgāks, veidojas mazāk trabekulu mikrolūzumu, KMB pieaug vidēji par 2–10 % trīs gadu laikā (9–19);

Pierādījumu līmenis A

- bisfosfonāti ne vien samazina kaulu masas zudumu, bet arī uzlabo kaulu kvalitāti (20).

Pierādījumu līmenis C

- Bisfosfonātu grupas medikamentu pretlūzumu efektivitāti apstiprina vairāk kā 30 nejaušinātu kontrolētu pētījumu un to metaanalīzes (9–19, 21).

Pierādījumu līmenis A

- Jaunu klīnisku un morfometriski konstatētu skriemeļu lūzumu risku bisfosfonāti samazina vidēji par 40–60 % (9–19).

Pierādījumu līmenis A

- Bisfosfonātu grupas medikamenti samazina neskriemeļu lūzumu risku vidēji par 10–30 %, kā arī augšstilba kaula lūzumu risku vidēji par 40 % (9–19).

Pierādījumu līmenis A

- Bisfosfonāti ir uzskatāmi par pirmās izvēles medikamentiem osteoporozes terapijai sievietēm menopauzē.

- Bisfosfonātu grupas medikamentu pretlūzumu efektivitāte to ilgstošas lietošanas gadījumā pētīta pacientiem, kuri 10 gadus lietojuši alendronātu (22) vai 7 gadus lietojuši risedronātu (23). Abiem medikamentiem pierādīts pretlūzumu efektivitātes ilglaicīgums. Tomēr nelielais pētījums iekļauto pacientu skaits (< 250 pacientu) un *placebo* grupas trūkums neļauj šos rezultātus uzskatīt par pilnīgi pārliecinošiem.

Pierādījumu līmenis B

- Zināmi tikai daži pētījumi, kuros tieši salīdzināta dažādu bisfosfonātu grupas medikamentu efektivitāte (piemēram, *Fosamax Actonel Comparison Trial (FACT)*). Šajos pētījumos galvenokārt salīdzinātas KMB un kaulu aprites marķieru izmaiņas, lietojot dažādus bisfosfonātus, un iegūti statistiski ticami atšķirīgi rezultāti (24).

Pierādījumu līmenis C

- Dažādu bisfosfonātu grupas medikamentu pretlūzumu efektivitātes novērtējumi nejausīnātos tieša salīdzinājuma pētījumos nav veikti. Prospektīvos un retrospektīvos kohortu pētījumos alendronāta, risedronāta un ibandronskābes efektivitāte attiecībā uz neskriemeļu un augšstilba kaulu lūzumu riska samazināšanu bija vienāda (25, 26).

Pierādījumu līmenis C

- Līdzestība terapijai ir viena no būtiskām problēmām, ja pacientiem ar hroniskām, bieži bez klīniskiem simptomiem noritošām slimībām (t. sk. osteoporozes) ārstēšanā ilgstoši jālieto medikamenti. Pētījumos terapijas laikā ar bisfosfonātiem tikai aptuveni 50 % pacientu pēc viena gada turpina lietot medikamentus (27).

Pierādījumu līmenis C

- Latvijā reģistrēti un osteoporozes terapijā izmantojami sekojoši bisfosfonātu grupas medikamenti: alendronāts, risedronāts, ibandronskābe un zoledronskābe.
- Alendronāts (10 mg reizi dienā vai 70 mg reizi nedēļā perorāli) indicēts osteoporozes ārstēšanai sievietēm menopauzē, bet alendronāta zāļu forma 10 mg reizi dienā – osteoporozes ārstēšanai vīriešiem, kā arī GKS izraisītas osteoporozes ārstēšanai (10, 28).
- Pētījumā *Fracture Intervention Trial (FIT)* alendronāts 10 mg dienā sievietēm ar osteoporozi menopauzē samazināja morfoloģisku skriemeļu lūzumu risku (10, 28), neskriemeļu lūzumu risku (29, 30) un augšstilba kaulu lūzumu risku (10) trīs gadu terapijas laikā.

Pierādījumu līmenis A

- Alendronāts šīm sievietēm palielināja mugurkaula skriemeļu un augšstilba kaulu KMB (vidēji apmēram par 8 %) un aizkavēja kaulu masas zudumu (10, 28, 31).

Pierādījumu līmenis A

- Reizi nedēļā perorāli lietojamās alendronāta 70 mg zāļu formas efektivitāte ir apstiprināta pētījumos sievietēm menopauzē par līdzvērtīgu ietekmi uz KMB salīdzinot ar 10 mg zāļu formu (72).

Pierādījumu līmenis B

- Pēdējos gados plašu popularitāti ieguvusi kombinēta alendronāta un D vitamīna zāļu forma (alendronāts 70 mg kopā ar D vitamīnu 5600 SV reizi nedēļā) sievietēm menopauzē. D vitamīns šajā zāļu formā palīdz nodrošināt optimālu D vitamīna līmeni bisfosfonātu terapijas laikā (73).

- Risēdronāts (5 mg reizi dienā vai 35 mg reizi nedēļā perorāli) indicēts osteoporozes ārstēšanai sievietēm menopauzē, lai samazinātu skriemeļu lūzumu risku un smagas pakāpes osteoporozes ārstēšanai sievietēm menopauzē, lai samazinātu augšstilba kaulu lūzumu risku. Risēdronāta zāļu forma 35 mg reizi nedēļā indicēta osteoporozes ārstēšanai vīriešiem ar palielinātu kaulu lūzumu risku un risēdronāta zāļu forma 5 mg reizi dienā GKS izraisītas osteoporozes profilaksei un terapijai (32).

- Pētījumā *Vertebral Efficiency with Risedronate Therapy (VERT)* risēdronāts (5 mg dienā) sievietēm ar osteoporozi menopauzē samazināja skriemeļu lūzumu risku par 41 % (13, 15), neskriemeļu lūzumu risku (13) par 39 %, kā arī augšstilba kaulu lūzumu risku (13) trīs gadu terapijas laikā.

Pierādījumu līmenis A

- Pētījumā *Hip Intervention Program (HIP)* risēdronāts (5 mg dienā) par 40 % samazināja augšstilba kaulu lūzumu risku gados vecākām (70–79 gadi) pacientēm ar osteoporozi (33).

Pierādījumu līmenis A

- Risēdronāts palielināja sievietēm ar osteoporozi menopauzē skriemeļu un augšstilba kaulu KMB un aizkavēja kaulu masas zudumu apakšdelmā (13, 33).

Pierādījumu līmenis A

- Risēdronāta 35 mg formas efektivitāte apstiprināta pētījumos sievietēm menopauzē par līdzvērtīgu ietekmi uz KMB, salīdzinot ar 5 mg zāļu formu (73).

Pierādījumu līmenis B

- Risēdronāts pieejams arī ārstēšanai sievietēm menopauzē 75 mg perorālas zāļu formas veidā, ko lieto reizi dienā divas dienas pēc kārtas reizi mēnesī (75).

- Ibandronskābe (150 mg reizi mēnesī perorāli un 3 mg reizi trīs mēnešos intravenozi) indicēta osteoporozes ārstēšanai sievietēm menopauzē ar palielinātu lūzumu risku (34).

- Pētījumā *IBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe (BONE)* sievietēm menopauzē ibandronskābe (2,5 mg dienā) trīs gadu terapijas laikā samazināja skriemeļu lūzumu risku par 62 %, bet augsta riska sieviešu populācijā (piemēram, sievietēm, kurām augšstilba kaulu kakliņa KMB bija mazāks kā – 3,0 SD) samazināja augšstilba kaula kakliņa lūzuma risku par 50 % (17).

Pierādījumu līmenis A

- 3. fāzes pētījumu apkopoto datu analizē vēroja arī būtisku neskriemeļu lūzumu riska samazinājumu par 29–30 % ar šobrīd osteoporozes terapijā izmantotajām medikamenta devām (150 mg reizi mēnesī perorāli un 3 mg reizi 3 mēnešos intravenozi) (35, 36).

Pierādījumu līmenis B

- Ibandronskābe palielināja par 3,1 % mugurkaula skriemeļu un augšstilba kaulu KMB par 1,8 % sievietēm ar osteoporozi menopauzē (17, 37).

Pierādījumu līmenis A

- Ibandronskābe (150 mg reizi mēnesī perorāli un 3 mg reizi 3 mēnešos) intravenozi lietojamās zāļu formas efektivitāte ir apstiprināta pētījumos sievietēm menopauzē par līdzvērtīgu ietekmi uz KMB, salīdzinot ar vienu reizi dienā lietojamo zāļu formu (16, 17, 38).

Pierādījumu līmenis A

- Pētījumā *Dosing IntraVenous Administration (DIVA)*, lietojot ibandronskābi 3 mg reizi 3 mēnešos intravenozi, ieguva par 1,0 % lielāku KMB pieaugumu un izteiktāku kaulu aprites marķieru pazeminājumu, salīdzinot ar perorāli lietojamo zāļu formu (39). Pētījuma rezultāti apstiprina iespēju lietot šo medikamenta formu pacientēm, kuras nevar izmantot perorālos bisfosfonātu medikamentus.

Pierādījumu līmenis A

- Alendronāts, risēdronāts un ibandronskābe ir pieejami arī patentbrīvo jeb t. s. «ģenērisko» medikamentu veidā perorālai lietošanai. Veikti bisfosfonātu oriģinālmedikamentu un patentbrīvo medikamentu farmakoloģisko īpašību, klīniskās efektivitātes un drošības salīdzinoši pētījumi (40–42). Atsevišķos pētījumos aprakstīts lielāks kuņģa un zarnu

trakta blakņu īpatnība un slikta līdzestība, lietojot patentbrīvos bisfosfonātus (42). Bisfosfonātu oriģinālmedikamentu un patentbrīvo medikamentu pretlūzumu efektivitātes novērtējums prospektīvs, nejausīnāts, tieši salīdzinājuma pētījumos nav veikts.

- Zoledronskābe (5 mg reizi gadā intravenozas infūzijas veidā) indicēta osteoporozes ārstēšanai sievietēm menopauzē un osteoporozes ārstēšanai vīriešiem, t. sk. arī tiem, kuriem nesen bijuši augšstilba kaula lūzumi pēc nelielas traumas. Tā indicēta arī GKS izraisītas osteoporozes profilaksei un terapijai sievietēm menopauzē un vīriešiem pēc 50 gadu vecuma (43).

- Pētījumā *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial (PTF)* zoledronskābe samazināja jaunu skriemeļu lūzumu par 70 %, neskriemeļu par 25 % un augšstilba kaula lūzumu skaitu par 41 % sievietēm menopauzē ar osteoporozi trīs gadu terapijas laikā (19).

Pierādījumu līmenis A

- Pētījumā *HORIZON Recurrent Fracture Trial (RFT)* pacientiem pēc augšstilba kaula lūzuma un tā ķirurģiskas ārstēšanas zoledronskābe par 35 % samazināja klīnisko lūzumu skaitu un par 28 % samazināja kopējo mirstību (18).

Pierādījumu līmenis A

- Zoledronskābe sievietēm menopauzē palielināja skriemeļu un augšstilba kaula KMB, kā arī aizkavēja kaulu masas zudumu gan vīriešiem pēc 50 gadu vecuma, gan sievietēm menopauzē un abu dzimumu pacientiem, kuri lieto GKS (19, 44).

Pierādījumu līmenis A

- Bisfosfonātu grupas medikamentu ietekme uz dažāda veida lūzumu risku parādīta 12. tabulā.

12. tabula. Bisfosfonātu grupas medikamentu ietekme uz kaulu lūzumu risku

Bisfosfonātu grupas medikamenti (alfabētiskā secībā)	Skriemeļu lūzumi		Neskriemeļu lūzumi		Augšstilba kaulu lūzumi	
	Osteoporoze	Smagas pakāpes osteoporoze	Osteoporoze	Smagas pakāpes osteoporoze	Osteoporoze	Smagas pakāpes osteoporoze
Alendronāts	+	+	+	+	NP	+
Ibandronskābe	+	+	NP	+	NP	NP
Risedronāts	+	+	NP	+	NP	+
Zoledronskābe	+	+	+	+	+	+

+ - samazina lūzumu risku; a - pētījumu apakšgrupu analīze jeb *post-hoc* analīze; NP - nepietiekami pierādījumi

- Visi bisfosfonātu grupas medikamenti ir kontraindicēti pacientiem ar hipokalciēmiju, pastiprinātu jutību pret medikamentiem vai to sastāvdaļām, sievietēm grūtniecības un bērna zīdīšanas laikā, pacientiem ar nieru mazspēju (GFA < 30 ml/min risedronātam un ibandronskābei; < 35 ml/min alendronātam un zoledronskābei) (45-47). Perorāli lietojamie bisfosfonāti kontraindicēti barības vada ahalāzijas un striktūru gadījumos.

Pierādījumu līmenis B

- Perorāli lietojamie bisfosfonātu grupas medikamenti jāordinē piesardzīgi pacientiem ar kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas patoloģijām (piemēram, ar kuņģa čūlas slimību, gastroezofageālu atvērni, ezofagitu) vai pacientiem, kuri nevar atrasties vertikālā stāvoklī no rīta tukšā dūšā (piemēram, stāvēt vai sēdēt) vismaz 30-60 minūtes (55, 56).

- Visi perorālie bisfosfonātu grupas medikamenti vāji uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta, tāpēc tie jālieto tikai pēc naktsmiera un vismaz 30-60 minūtes pirms pirmās ēdienreizes un citu zāļu lietošanas. Tabletes jānorij veselas, tās nesakošļājot un uzdzerot vismaz vienu glāzi - 200 ml negāzēta ūdens. Citus dzērienus (piemēram, sulu, kafiju, pienu) lietot nedrīkst. Vismaz 30-60 minūtes pēc medikamenta ieņemšanas pacients nedrīkst atgulties (ir jāsež vai jāstāv).

- Perorālo bisfosfonātu biežākās blaknes ir augšējā kuņģa un zarnu trakta simptomi, piemēram, dedzināšana, grēmas, vēdera pūšanās, kā arī galvassāpes, muskuļu un locītavu sāpes.

- Intravenozi ievadāmos bisfosfonātu grupas medikamentus lieto sekojošā veidā: ibandronskābi ievada 30 sekunžu līdz vienas minūtes laikā intravenozas injekcijas veidā, bet zoledronskābi - intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā.

- Intravenozi lietojamo bisfosfonātu grupas medikamentu (piemēram, zoledronskābes, ibandronskābes) blaknes līdz 30-40 % gadījumu var būt t. s. «akūtās fāzes reakcijas» jeb muskuļu, locītavu vai kaulu sāpes, ko pavada temperatūras paaugstināšanās (48). Šīs sūdzības parasti konstatē tikai pēc pirmās medikamenta injekcijas, visbiežāk tās ilgst dažas dienas un samazinās pēc nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (piemēram, ibuprofēna, paracetamola) lietošanas.

Pierādījumu līmenis C

- Lai gan ļoti strauja intravenozo bisfosfonātu grupas medikamentu ievade var izraisīt akūtu nieru funkcijas pasliktināšanos (49, 50) pacientiem ar izmainītu nieru funkciju. Ja bisfosfonātu grupas medikamentus ievada saskaņā ar norādījumiem, kas minēti lietošanas pamācībā (51), tad šo blakni nekonstatē pacientiem ar normālu nieru funkciju.

Pierādījumu līmenis C

- Pacientiem, kuri saņem bisfosfonātu grupas medikamentus osteoporozes terapijai, ļoti reti konstatē nopietnas komplikācijas, piemēram, žokļa osteonekrozi.

- Saskaņā ar pētījumu datiem par katru bisfosfonātu grupas oriģinālmedikamentu žokļa osteonekrozes biežums ir 1 gadījums uz 10 000-100 000 pacientgadiem (52, 53).

- Klīniskā žokļa osteonekrozes pazīme ir ilgstoši (ilgāk par 8 nedēļām) nedzīstošas brūces mutes dobumā ar atklātu kaula fragmentu pēc zobu ekstrakcijas vai citas invazīvas ķirurģiskas procedūras mutes dobumā (53).

Pierādījumu līmenis B

- Šīs komplikācijas patoģenēze nav pilnībā izpētīta, taču tā saistīta ar pārmērīgu kaulu vielmaiņas nomākumu, samazinātu angiogēnēzi, zobu un mutes dobuma infekcijām, kā arī samazinātām organisma pretestības spējām un traumām.

- Riska grupa žokļa osteonekrozes attīstībai ir pacienti ar nomāktu imunitāti (piemēram, GKS terapija, audzēju ķīmijterapija, cukura diabēts), pacienti ar zobu slimībām un neapmierinošu mutes higiēnu (53). Pacientiem pirms bisfosfonātu terapijas uzsākšanas jāveic mutes dobuma izmeklēšana un sanācijas pasākumi, bet terapijas

laikā ar bisfosfonātiem nevajadzētu veikt invazīvas ķirurģiskas procedūras mutē un dobumā (54).

Pierādījumu līmenis C

- Pacientiem, kuri ilgstoši lieto bisfosfonātu grupas medikamentu osteoporozes terapijā, reti ir aprakstīti atipiski (piemēram, subtrochantēriski un diafizes daļas) augšstilba kaulu lūzumi.
 - Saskaņā ar pētījumu datiem par katru bisfosfonātu grupas oriģinālmedikamentu atipisku augšstilba kaula lūzumu biežums ir 2 gadījumi uz 10 000 pacientgadiem (57).
 - Šie lūzumi veidojas pēc minimālas traumas vai pat spontāni. Lūzumi var būt abpusēji un ilgstoši slikti dzīst (58).

Pierādījumu līmenis B

- Riska faktori atipisku augšstilba kaulu lūzumu attīstībai ir: GKS lietošana, izteikts kaulu vielmaiņas nomākums, ko izraisa vienlaicīga vairāku antiresorbtīvu osteoporozes ārstēšanas medikamentu lietošana, kā arī protonu sūkņa inhibitoru lietošana (59–62).
- Tieša cēloņsakarība starp šādiem lūzumiem un bisfosfonātu lietošanu joprojām nav pilnībā noskaidrota.

Pierādījumu līmenis C

- Dažos pētījumos (piemēram, *HORIZON-PTF* pētījumā) sievietēm, kuras osteoporozes terapijā lietoja bisfosfonātu grupas medikamentus, konstatēja paaugstinātu sirds priekškambaru fibrilācijas risku (19, 63). Tomēr dati par šīs komplikācijas saistību ar bisfosfonātu grupas medikamentu lietošanu ir pretrunīgi. ASV Pārtikas un zāļu aģentūras (*FDA*) un Eiropas Zāļu aģentūras (*EMA*) pētījumu datu atkārtota analīze šādu cēloņsakarību neatklāja (64).

Pierādījumu līmenis A

- Dažos pētījumos pēc ilgstošas bisfosfonātu lietošanas novērota barības vada vēža attīstība (65, 66). Taču arī šīs patoloģijas pārliecinošu saistību ar bisfosfonātu grupas medikamentu lietošanu līdz šim nav izdevies pierādīt (67).

Pierādījumu līmenis B

- Pirms osteoporozes terapijas (t. sk. bisfosfonātu lietošanas) uzsākšanas pacienti jāinformē par perorāli un intravenozi lietojamo bisfosfonātu grupas medikamentu iespējamo blakņu un individuāli jāizvēlas pacienta vispārējam veselības stāvoklim piemērotais medikaments.
- Ņemot vērā pētījumu rezultātus par bisfosfonātu grupas ietekmi uz lūzumu risku ilgā laika posmā, kā arī ilgstošas terapijas laikā iespējamo blakņu profilu, pēc piecu gadu terapijas ar bisfosfonātu grupas medikamentiem jāizvērtē ārstēšanas ieguvumi un risks. Ja pēc 5 gadu terapijas KMB nav būtiski samazinājies (vairāk par MNI) vai ir pieaudzis, terapijas laikā nav veidojušies jauni lūzumi un pacientam ir neliels lūzumu risks, medikamentu lietošanu var pārtraukt (68–70). Tomēr katrā gadījumā lēmums par terapijas pārtraukšanu vai turpināšanu jāpieņem individuāli. Pacientiem, kuriem joprojām ir augsts lūzumu risks (KMB terapijas laikā būtiski samazinājies, veidojušies jauni lūzumi vai ir vairāki citi lūzumu riska faktori), jāapsver iespēja lietot citu grupu medikamentu osteoporozes ārstēšanai (piemēram, teriparatīdu vai stroncija ranelātu) (71).

Pierādījumu līmenis B

Denosumabs

- Kaulaudu noārdīšanās un veidošanās procesa līdzsvaru veselīgiem cilvēkiem un pacientiem ar osteoporozi nosaka īpašu signālmolekulu sistēma – kodola faktora kapa β receptora aktivators jeb *RANK* (*receptor activator of nuclear factor kappa β*), tā ligands jeb *RANKL* un t. s. maldinātājreceptors osteoproteģerīns jeb *OPG*. *RANKL*, kuru sintezē osteoblasti un stromas šūnas, piesaistās *RANK* receptoram, kurš atrodas uz osteoklastu prekursora šūnu un nobriedušu osteoklastu virsmas, tādā veidā sekmējot osteoklastu turpmāko attīstību un aktivitāti. *OPG* arī sintezē osteoblasti un stromas šūnas. Tas darbojas kā maldinātājreceptors, neļaujot *RANKL* piesaistīties *RANK* receptoram uz osteoklastu virsmas. Osteoklastu aktivitāte un kaulu resorbcijas intensitāte lielā mērā ir atkarīga no līdzsvara starp *RANKL* un *OPG* (1).

- Denosumabs ir pilnībā humanizēta imūnglobulīna G_2 (IgG_2) monoklonāla antivielas ar augstu saistspēju un specifiskumu pret *RANKL* (17).

- Denosumabs ir pirmā monoklonālā antivielas, ko izmanto osteoporozes ārstēšanā. Denosumabs ir viens no antiresorbtīvās grupas medikamentiem.

- Tāpat kā bisfosfonātu grupas medikamenti, denosumabs nomāc kaulu resorbciju, aizkavē kaulu masas zudumu (3, 4, 10, 11) un samazina ar osteoporozi saistīto lūzumu risku (3).

Pierādījumu līmenis A

- Denosumabs ne vien samazina kaulu masas zudumu, bet arī uzlabo kaulu kvalitāti (12, 16).

Pierādījumu līmenis B

- Denosumabs (devā 60 mg reizi 6 mēnešos subkutānas injekcijas veidā) indicēts osteoporozes ārstēšanai sievietēm menopauzē ar paaugstinātu lūzumu risku, t. i., ar osteoporozi saistītiem lūzumiem anamnēzē vai vairākiem lūzumu riska faktoriem (2). Denosumabs indicēts arī osteoporozes terapijai vīriešiem ar paaugstinātu lūzumu risku un vīriešiem, kuri saņem androgēnu nomācējterapiju priekšdziedzera vēža gadījumā (2).

- *Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM)* pētījumā denosumabs sievietēm ar osteoporozi samazināja skriemeļu lūzumu risku par 68 % un neskreimeļu lūzumu risku par 20 %, t. sk. augšstilba kaula lūzumu risku par 40 % (3).

Pierādījumu līmenis A

- Denosumabs sievietēm ar osteoporozi menopauzē palielināja skriemeļu par 6,5 %, augšstilba kaula par 3,4 % un apakšdelma KMB par 1,4 % (3, 10, 11).

Pierādījumu līmenis A

- Nav pētījumu, kuros tieši salīdzināta denosumaba un citu grupu medikamentu pretlūzumu efektivitāte. Pētījumos, kuros salīdzināja KMB un kaulu vielmaiņas bioķīmisko marķieru izmaiņas denosumaba un bisfosfonātu grupas medikamenta alendronāta terapijas laikā, denosumabs salīdzinoši vairāk palielināja KMB visās mērījumu vietās un sekmēja izteiktāku kaulu vielmaiņas nomākumu (4, 11, 16). Tomēr šo rezultātu klīniskā nozīme un pielietojums pagaidām nav skaidrs.

Pierādījumu līmenis B

- Gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru mazspēju medikamenta deva nav jāmaina (2). Pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) regulāri jāpārbauda kalcija līmenis serumā.

Pierādījumu līmenis C

- Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma denosumabu, šobrīd pētījumos nekonstatēja anālielu veidošanos pret šo medikamentu (5, 6).

Pierādījumu līmenis C

- Denosumaba lietošanas kontrindikācijas ir hipokalciēmija un pastiprināta jutība pret kādu no medikamenta sastāvdaļām (2). To neiesaka lietot grūtniecēm un pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

- Ja pacientam ir hipokalciēmija, pirms terapijas uzsākšanas ar denosumabu tā jākorrigē un jānovērš, izmantojot kalcija preparātus un D vitamīnu.

- Denosumaba biežākās blaknes ir sekojošas (3, 10):

- ādas infekcijas un izmaiņas – celulīts, roze, ekzēma, ādas nieze;
- hipokalciēmija;
- pacientiem ar nieru mazspēju hipokalciēmijas epizodes konstatē biežāk un tām ir smagāka norise;
- hiperholesterinēmija;
- muskuļu un skeleta sāpes;
- cistīts.

- Lai gan nav pārliecinošu pierādījumu par oportūnisko infekciju (piemēram, infekciju, ko izraisa mikroorganismi, kuri parasti neizraisa slimību veselīgiem cilvēkiem) aktivāciju terapijas laikā ar denosumabu, tomēr denosumabs jālieto piesardzīgi pacientiem ar izmaiņām imūnsistēmas funkcijā un pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu ārstēšanu (7).

Pierādījumu līmenis C

- Atsevišķiem pacientiem terapijas laikā ar denosumabu konstatēja pankreatītu (8). Pankreatīta risks šiem pacientiem bija pankreatīta paasinājumi anamnēzē.

Pierādījumu līmenis C

- Ļoti reti pacientiem, kuri lieto antiresorbtīvus medikamentus (t. sk. denosumabu) osteoporozes terapijai, attīstās žokļa osteonekroze. Ar denosumaba lietošanu saistīti atsevišķi žokļa osteonekrozes gadījumi pacientiem ar audzējiem, kuriem ar denosumabu ārstēja kaulu metastāzes (13, 14).

Pierādījumu līmenis C

- Nav zināms, vai žokļa osteonekrozes attīstības risks denosumaba un bisfosfonātu lietošanas gadījumā ir atšķirīgs. Tāpat nav zināms, vai terapija ar bisfosfonātiem anamnēzē ietekmē žokļa osteonekrozes attīstības risku pacientiem, kuri lietoja vai lieto denosumabu.

- Jāveic mutes dobuma izmeklēšana un, ja nepieciešams, arī ārstēšana, zobu bojājumu un mutes dobuma infekciju profilakses pasākumi, kā arī visas invazīvas manipulācijas mutes dobumā jāizvairās pirms terapijas uzsākšanas ar denosumabu (9).

Pierādījumu līmenis C

- Šobrīd nav datu par denosumaba terapijas saistību ar atipisku augšstilba kaulu lūzumu veidošanos. Tos nekonstatēja *FREEDOM* pētījumā ar vairāk nekā 7800 pētījuma dalībniekiem (3) un pētījumā par denosumaba terapiju vīriešiem ar androgēnu nomācējterapiju ar vairāk nekā 730 pētījuma dalībniekiem (15).

Pierādījumu līmenis A

- Denosumabam ir pierādīta efektivitāte arī osteoporozes ārstēšanā vīriešiem. Vīriešiem, kuriem priekšdziedzera vēža terapijā izmantoja androgēnu nomācējterapiju, denosumabs samazināja skriemeļu lūzumu risku par 62 %, kā arī palielināja skriemeļu, augšstilba kaula un apakšdelma KMB par 5,6 % (15).

Pierādījumu līmenis A

- Denosumabs pētīts arī GKS izraisītas osteoporozes ārstēšanā. Tas palielināja KMB par 2–3 % pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kuri terapijā saņēma GKS (17).

Pierādījumu līmenis A

- Denosumabs pētīts reimatoīdā artrīta ārstēšanā. Reimatoīdā artrīta pacientiem 12 mēnešu denosumaba terapijas laikā samazinājās locītavu virsmu eroziju veidošanās intensitāte (18).

Pierādījumu līmenis A

Hormonu aizstājterapija jeb HAT

- Estrogēnu deficīts ir visbiežākais osteoporozes attīstības risks sievietēm menopauzē.

- HAT veidi: konjugētie estrogēni un kombinēti medikamenti, kas satur estrogēnu un arī progesterīnu.

- HAT indicēti menopauzes simptomu kontrolei. Terapijas mērķis ir aizvietot estrogēnu deficītu un tā negatīvo ietekmi uz sievietes organismu (1).

- HAT kontrindikācijas:

- grūtniecība;
- krūts audzējs;
- estrogēnu atkarīgs ļaundabīgs audzējs;
- neprecizētas etioloģijas vagināla asiņošana;
- akūts tromboflebīts vai trombembolisks notikums, vai trombembolija anamnēzē.

- Kontrindikāciju izvērtēšanā nozīme ir arī sievietes vecumam.

- Pētījumos (piemēram, *Women Health Initiative*) pierādīts, ka, lietojot konjugētos estrogēnus, lūzumu skaits samazinājās par 30–39 %. Savukārt, lietojot kombinētu terapiju ar konjugētiem estrogēniem un vienlaikus arī medroksiprogesterona acetātu, kopējais osteoporozes izraisīto lūzumu skaits samazinājās par 24 %, bet skriemeļu un augšstilba kaula lūzumu skaits – par 34 % (2, 4).

- Līdzšinējos uzskatus mainīja pētījumā *Women Health Initiative (WHI)* iegūtie rezultāti. Tajā izvērtēja divus HAT veidus – konjugēto estrogēnu (*CEE*) lietošanu sievietēm pēc histerektomijas un *CEE* kombinēto terapiju ar medroksiprogesterona acetātu sievietēm ar intaktu dzemdi. Šajā pētījumā novēroja, ka HAT lietošana, īpaši gados vecākām

sievietēm, palielina krūts vēža, trombemboliju un cerebrovaskulāru notikumu risku (3).

- Pētījumā WHI (4), analizējot rezultātus par augšstilba kaula, skriemeļu un apakšdelma lūzumiem, secināja, ka HAT izmaksu ziņā ir efektīvs sievietēm ar menopauzes simptomiem, pat ja tie ir maz izteikti (4). Tomēr joprojām nav skaidrības par HAT lietošanas ilgumu, ievērojot to, ka HAT mazina menopauzes simptomus un novērš lūzumu risku osteoporozes gadījumos.

Pierādījumu līmenis A

- Cerebrovaskulāru sarežģījumu un trombemboliju gadījumu risku var samazināt, ja estrogēnus lieto transdermāli, nevis perorāli, īpaši sievietēm, kurām trombozi nosaka ģenētiskie faktori (5, 6).
- Tibolonam ir estrogēna aktivitāte, kā arī progestagēnas un androgēnas īpašības.
- Pētījumos ar tibolonu gados vecākām sievietēm ar augšstilba kaula un muguras skriemeļu osteoporozi vai osteopēniju un ar radioloģiski pierādītu skriemeļu lūzumu (7) tibolona terapijas grupā salīdzinājumā ar *placebo* grupu vidēji pēc 34 mēnešiem samazinājās skriemeļu un neskriemeļu lūzumu risks.

Pierādījumu līmenis A

- Tibolona lietotāju grupā samazinājās arī invazīva krūts vēža un resnās zarnas vēža risks, bet, tā kā tibolona grupā palielinājās smadzeņu infarkta risks, pētījumu priekšlaikus pārtrauca (7).
- Lai gan pētījumā konstatēja lūzumu riska samazināšanos, tibolons nav uzskatāms par pirmās izvēles medikamentu osteoporozes terapijā.
- Ņemot vērā pētījumos iegūtos datus, HAT neiesaka kā pirmās izvēles medikamentu grupu osteoporozes terapijā.
- Sievietēm, kurām ir osteoporoze un sūdzības par menopauzei raksturīgiem simptomiem, HAT lietošana var būt indicēta, taču jāņem vērā HAT lietošanas blaknes un citi iespējamie nevēlamie notikumi. Šādos gadījumos HAT jālieto pēc iespējas īsāku laiku.
- Lai gan ilgstoša HAT lietošana samazina lūzumu risku veselām sievietēm menopauzes laikā, līdz šim iegūtie pētījumu dati nenorāda, ka HAT būtu jālieto, jo šai medikamentu grupai ir blaknes vai nevēlamas blakusparādības. Turklāt HAT nav vienīgā medikamentu grupa osteoporozes ārstēšanā (8). Jāizvērtē ārstēšanas ieguvumi un ar to saistītā riska attiecība.
- Ja pēc 2–3 gadiem ilgas HAT lietošanas tos pārtrauc lietot, samazinās KMB un palielinās lūzumu risks.

- KMB samazinās par 5 % jau pirmajā gadā pēc estrogēnu terapijas pārtraukšanas (9).

Pierādījumu līmenis A

- Fitoestrogēni ir sojas atvasinājumi. Par fitoestrogēnu lietošanu sievietēm ar osteoporozi ir veikti tikai nelieli un īslaicīgi pētījumi, turklāt iegūti vienīgi dati par kaulu vielmaiņas rādītājiem un KMB, bet nav iegūti dati par pretlūzumu efektivitāti (10–14). Šo pētījumu rezultāti nav statistiski ticami.
- Arī pētījumos par ipriflavona (sintētisks izoflavona derivāts) efektivitāti osteoporozes izraisītu lūzumu samazināšanā neieguva statistiski ticamus datus (10–14).

Jāņem vērā ieguvums no ārstēšanas ar HAT un ar to saistītais risks. Tā kā HAT nozīmīgi samazina kaulaudu zudumu un osteoporozes izraisīto lūzumu risku, HAT lietošana menopauzes laikā var būt indicēta sievietēm, kurām ir arī menopauzei raksturīgie simptomi. Sievietēm 50–59 gadu vecumā, īslaicīgi lietojot HAT (mazāk nekā 5 gadus), smadzeņu infarkta un krūts vēža risks ir minimāls.

Selektīvie estrogēnu receptoru modulatori

- Selektīvie estrogēnu receptoru modulatori (jeb SERM) ir medikamentu grupa, kurai raksturīga iedarbība uz audu specifiskiem estrogēnu receptoriem un kuri attiecībā uz tiem darbojas kā agonisti vai kā antagonisti. Šīs grupas medikamentu galvenā farmakoloģiskā īpašība izpaužas kā estrogēnu darbības gala efekti bez estrogēniem raksturīgās negatīvās ietekmes uz endometriju un krūts dziedzeriem.
- SERM grupas medikamentiem ir antiresorbīva darbība.
- SERM grupas medikamentus atkarībā no to klīniskā nozīmīguma iedala trīs paaudzēs:
 - pirmās paaudzes SERM – trifeniletilēna derivāts (piemēram, tamoksifēns), kas indicēts krūts vēža ārstēšanai un prevencijai;
 - otrās paaudzes SERM – benzotiofēna derivāti (piemēram, raloksifēna hidrohlorīds), indicēti osteoporozes ārstēšanai sievietēm menopauzē, kā arī augsta krūts vēža riska gadījumos;
 - trešās paaudzes SERM medikamenti: indola derivāts – bazedoksifēna acetāts apstiprināts osteoporozes ārstēšanai sievietēm menopauzē ar augstu lūzuma risku (9, 10); naftalēna derivāts – lazofoksifēna tartrāts – samazina skriemeļu un neskriemeļu lūzumu risku, kā arī samazina estrogēnu receptoru pozitīvu krūts vēža risku, lielos koronārās sirds slimības notikumus un smadzeņu infarktu (21).
- Pirmās un otrās paaudzes SERM medikamentiem (piemēram, tamoksifēnam un raloksifēnam) ir labvēlīga ietekme uz lipīdu spektra rādītājiem, bet tie palielina trombemboliju risku. Tamoksifēns palielina arī endometrija hiperplāzijas un vēža risku (19).
- MORE (*The Multiple Outcomes of Raloxifene evaluation*) (1, 2) pētījumā secināja, ka raloksifēna lietošana 4 gadus 60 mg reizi dienā samazina skriemeļu lūzuma risku sievietēm menopauzē ar DXA pierādītu osteoporozi pēc T-skalas $\leq -2,5$ SD par 40 % (23), bet, pēc *post-hoc* pētījumu datiem, pacientu apakšgrupā ar iepriekšējiem skriemeļu lūzumiem neskriemeļu lūzumu risks samazinās par 47 % (22, 24). Raloksifēns palielina KMB skriemeļos par 2,6–2,7 % un augšstilba kaula kakliņā par 2,1–2,4 % (4, 5).

Pierādījumu līmenis A

- Jāņem vērā ekstraskelletālie ieguvumi, piemēram, raloksifēns samazina invazīva krūts vēža risku par 66 %, invazīva estrogēnu receptoru pozitīva krūts vēža risku par 76 % un samazina arī kopējo krūts vēža incidenci par 58 %, salīdzinot ar *placebo* grupu. Endometrija izmaiņu (piemēram, hiperplāzija, vēzis vai asiņošana) biežums neatšķiras no *placebo* grupas. CORE pētījumā dzīlo vēnu trombožu risks palielinājās statistiski nenozīmīgi (1). Citā lielā *placebo* kontrolētā pētījumā ar raloksifēnu palielinājās letāla smadzeņu infarkta risks, bet kardiovaskulāro notikumu un kopējo cerebrovaskulāro notikumu biežums abās grupās bija līdzīgi (3, 7). Raloksifēns kontraindēts aknu un nieru

nepietiekamības gadījumos, kā arī sievietēm fertīlā vecumā un tām, kurām anamnēzē bijusi venoza trombembolija.

Pierādījumu līmenis A

- Pētījumi par raloksifēnu pierādījuši tā efektivitāti 4 gadu laikā un pētījumi par tā drošību – 8 gadu laikā. Ja pārtrauc raloksifēna lietošanu, tad KMB samazinās relatīvi ātri 1–2 gadu laikā (6, 8). Nav iegūti dati par lūzumu biežumu pēc terapijas pārtraukšanas ar raloksifēnu.

Pierādījumu līmenis A

- Trešās paaudzes SERM – bazedoksifēns – novērš kaulu masas zudumu sievietēm menopauzē ar normālu vai pazeminātu KMB. Pētījumu dati par bazedoksifēna acetātu un tā kombināciju ar konjugātiem estrogēniem liecina, ka statistiski nozīmīgi samazinās menopauzes simptomi, piemēram, spēju karstumuzplūdi (jeb *hot flushes*) biežums, un palielinās KMB, bet minimāli ietekmē vai pat neietekmē dzemdi un krūts audu struktūru (11–13).
- 3 gadus ilgā pētījumā ar bazedoksifēnu pierādīja, ka skriemeļu lūzumu risks samazinājās par 42 %, bet pēc 5 gadiem risks samazinājās par 35 %. *Post-hoc* dati sievietēm ar augstu lūzumu risku pierādīja, ka neskriemeļu lūzumu risks pēc 3 gadiem samazinājās par 50 % un pēc 5 gadiem – par 37 % (15, 16).

Pierādījumu līmenis A

- 2011. gadā beidzās pētījums, kurā salīdzināja raloksifēnu un bazedoksifēnu. Abi medikamenti nozīmīgi samazina kaulu remodelācijas marķierus (piemēram, osteokalcīnu un C-telopeptīdu serumā), kā arī novēroja jaunu skriemeļu lūzuma riska samazinājumu, bet šis samazinājums abās grupās bija līdzīgs (14, 20).
- Kopējais nevēlamo notikumu skaits un nopietno nevēlamo notikumu skaits bija līdzīgs bazedoksifēna pacientu un *placebo* terapijas grupā. Statistiski ticami nevēlami notikumi ar bazedoksifēnu bija tikai spēji karstumuzplūdi (jeb *hot flushes*) (17, 18).
- 5 gadu ilgā pētījumā *Postmenopausal Evaluation and Risk Reduction with Lasofloxifene (PEARL)* ar trešās paaudzes SERM lazofoksifēnu 0,5 mg dienā sievietēm menopauzē statistiski ticami pierādīja skriemeļu lūzumu riska samazināšanos par 42 % un neskriemeļu lūzuma riska samazināšanos par 24 %. Neieguva statistiski ticamus datus par augšstilba kaula kakliņa lūzuma riska samazināšanos. KMB mugurkaula skriemeļos palielinājās par 3,1 % un augšstilba kaula kakliņā par 2,9 % lazofoksifēna grupā, salīdzinot ar *placebo* grupu (21).

Pierādījumu līmenis A

- Lai arī *PEARL* pētījumā statistiski ticami pierādīja, ka lazofoksifēns nozīmīgi samazina, piemēram, estrogēnu pozitīvu krūts vēzi par 79 %, kā arī koronārās sirds slimības, lielo koronāro notikumu un smadzeņu infarkta risku, jāņem vērā, ka šo notikumu skaits bija neliels (21). *PEARL* pētījuma laikā lazofoksifēna grupā, salīdzinot ar *placebo* grupu, palielinājās venozo trombemboliju notikumu skaits (21).

8.2. Anabolas darbības paratireoīdie hormoni

- Rekombinantais cilvēka 1-34 paratireoīdais hormons (rhPTH(1-34)) jeb teriparatids pašreiz Latvijā ir vienīgais osteoporozes medikaments ar anabolu darbību.
- Teriparatīdam ir anabolas īpašības – tas stimulē kaulaudu veidošanos, tieši ietekmējot kaulu masu. Rezultātā palielinās KMB.
- Ar teriparatīdu nav veikti metabolisma un izvadišanas pētījumi, taču uzskata, ka perifērais paratireoīdais hormons metabolizējas aknās un nierēs.
- Teriparatīds indicēts osteoporozes ārstēšanā sievietēm menopauzē un vīriešiem ar augstu lūzumu risku, kā arī vīriešiem ar osteoporozi un abu dzimumu pacientiem ar GKS izraisītu osteoporozi.
- Teriparatīdu var lietot arī tiem osteoporozes pacientiem, kuriem ir citu osteoporozes medikamentu nepanesība vai arī izteiktas to lietošanas blaknes, kā arī tad, ja terapija ar citiem osteoporozes medikamentiem bijusi neefektīva.
- Teriparatīds jāievada zemādā katru dienu pa 20 mikrogramiem. Lietošanas ilgums ir 24 mēneši, bet GKS izraisītas osteoporozes ārstēšanā to var lietot 36 mēnešus (skat. 9. nodaļu «Glikokortikosteroīdu izraisīta osteoporoze»).
- *European Study of Forsteo (EUROFORS)* pētījumā, 24 mēnešus lietojot teriparatīdu, KMB jostas skriemeļos palielinājās par 13,1 %, bet augšstilba kaulā par 3,8 % un augšstilba kaula kakliņā par 4,8 % (10).
- *European Forsteo Observational Study (EFOS)* pētījumā ar teriparatīdu, kas ilga 18 mēnešus, jauni lūzumi bija tikai 2,8 % pacientu (9). Šajā pētījumā teriparatīda lietojām novēroja arī muguras sāpju samazināšanos un dzīves kvalitātes uzlabošanos.
- Randomizētā kontrolētā pētījumā sievietēm menopauzē, kurām iepriekš bija viens vai vairāki skriemeļu lūzumi, teriparatīda grupā jauni skriemeļu lūzumi bija 5 % sieviešu, *placebo* grupā – 14,3 %, bet jauni neskriemeļu lūzumi teriparatīda grupā bija 2,6 % un *placebo* grupā 5,5 % sieviešu. Pētījumā neieguva statistiski ticamus datus par augšstilba kaula kakliņa lūzumu skaita samazināšanos. 18 mēnešus pēc pētījuma beigām pacientēm, kuras lietoja teriparatīdu, jaunu lūzumu risks samazinājās vēl par 41 %, salīdzinot ar sievietēm, kuras iepriekš bija iekļautas *placebo* grupā (1–6).

Pierādījumu līmenis A

- Pretlūzumu efektivitāte saglabājas vēl 1–2 gadus pēc teriparatīda terapijas pārtraukšanas (11).

Pierādījumu līmenis B

- Savukārt pētījumā, kurā iepriekš pacientes lietoja citus osteoporozes medikamentus, uzsāka lietot teriparatīdu un turpināja tā lietošanu 24 mēnešus, KMB skriemeļos palielinājās par 10,5 %, augšstilba kaulā par 2,6 % un augšstilba kaula kakliņā par 3,9 %.
- Teriparatīds kontraindēts hiperkalciēmijas, Pedžeta slimības, ļaundabīgu kaulu audzēju un skeleta apstāšanās gadījumos, kā arī lietošanai bērniem (1–6). Teriparatīdu nedrīkst lietot arī primāra, sekundāra un citas ģenēzes hiperparatireoīdisma gadījumos.

- Biežākie blakusefekti ir īslaicīga un pārejoša hiperkalciēmija, sāpes ekstremitātēs, galvassāpes, slikta dūša, reibonis.
- Pētījumos ar žurkām teriparatīda grupā palielinājās osteosarkomas gadījumu skaits (pētījumā izmantotā teriparatīda deva 58 reizes pārsniedza devu, ko lietoja cilvēkiem), pamatojoties uz to, teriparatīda zāļu aprakstā ir iekļauts brīdinājums par iespējamu paaugstinātu osteosarkomas risku. Osteosarkomas aktuālā incidence teriparatīda lietotājiem nav zināma.
- Anabolais efekts aprakstīts arī rekombinantajam cilvēka 1-84 paratireoidajam hormonam (rhPTH 1-84). 18 mēnešus ilgā randomizētā kontrolētā pētījumā sievietēm ar osteoporozi menopauzē, lietojot rhPTH 1-84 subkutānas injekcijas veidā pa 100 mikrogramiem dienā, pētīja šī medikamenta ietekmi uz skriemeļu lūzumu risku.
- Pētījumu pabeidza mazs pacientu skaits aktīvajā terapijas grupā (tikai 64 %), tāpēc pretlūzumu efektivitāte aktīvās terapijas grupā bija tāda pati kā placebo terapijas grupā (7, 8). rhPTH 1-84 terapijas grupā hiperkalciēmiju novēroja 23 % pacientu, bet hiperkalciēmiju – 24 % pacientu.
- rhPTH (1-84) Latvijā nav reģistrēts.

8.3. Duālas darbības medikaments – stroncija ranelāts

- Stroncija ranelāta lietošanas indikācija ir osteoporozes ārstēšana sievietēm menopauzē. Tas samazina osteoporozes izraisīto skriemeļu un augšstilba kaulu lūzumu risku.

Struktūra un farmakokinētika

- Stroncija ranelāts sastāv no organiskās daļas – ranelīnskābes – un diviem stroncija atomiem.
- Polaritātes dēļ ranelīnskābes uzsūkšanās, izkliede un saistīšanās ar olbaltumvielām plazmā ir vāja. Pētījumos ir pierādīts, ka ranelīnskābe dzīvnieku un cilvēku organismā neuzkrājas un nemetabolizējas. Pēc uzsūkšanās ranelīnskābe neizmainītā veidā ātri izdalās caur nierēm.
- Divvērtīgais stroncija katjons nemetabolizējas un nenomāc citohroma P450 enzīmus, tāpēc pacientēm, kurām ir aknu darbības traucējumi, deva nav jāpielāgo.
- Stroncija ranelāts izvadās caur nierēm un kuņģa un zarnu traktu.
- Stroncija absolūtā biopieejamība ir aptuveni 25 % (19–27 %). Maksimālo koncentrāciju plazmā tā sasniedz 3–5 stundu laikā pēc vienreizējas 2 g devas lietošanas, bet plateau pēc divām nedēļām. Stroncija ranelāta lietošana kopā ar kalciju saturošiem medikamentiem vai pārtikas produktiem samazina tā biopieejamību par 60–70 %.

Darbības mehānisms

- Pētījumos *in vitro* un *in vivo* modeļos pierādīja, ka stroncija ranelāts palielina osteoblastu replikāciju, diferencēšanos un aktivitāti (2). Stroncija ranelāts kavē preosteoklastu

pārvēršanos par osteoklastiem, iedarbojoties uz dažādiem receptoriem, kā arī veicina osteoklastu apoptozi (3, 5). Pētījumu dati liecina, ka stroncija ranelāts samazina *RANKL* ekspresiju un palielina osteoproteģerīna ekspresiju uz osteoblastu virsmas, tā samazina osteoblastu inducēto osteoklastoģenēzi (22, 23).

- Stroncija ranelāta darbības mehānismu apstiprina klīnisko pētījumu laikā novērotās kaulu biokīmisko marķieru pārmaiņas: palielinājās kaulaudu veidošanās marķiera – sārmains fosfatāzes – kaulu frakcijas līmenis, bet samazinājās kaulaudu resorbcijas marķiera C-telopeptīda līmenis serumā. Šīs pārmaiņas novēroja jau trešajā ārstēšanas mēnesī un tās saglabājās trīs gadus (17).
- Stroncija ranelāts nemaina kaula kristālu īpašības. Zarnu kaula pāru biopsijās, kas iegūtas 3. fāzes pētījumos līdz pat 60 mēnešus ilgā periodā pēc ārstēšanas ar stroncija ranelātu, konstatēja labvēlīgu ietekmi uz kaula kvalitāti un mineralizāciju.

Stroncija ranelāts ir vienīgais osteoporozes ārstēšanas medikaments, kas vienlaikus veicina kaulaudu veidošanos un kavē kaulaudu resorbciju (1). Tas izraisa kaulu vielmaiņas līdzsvara atjaunošanos, un paralēli veidojas jauni kaulaudi.

Iedarbība uz kaula struktūru

- Pētījumos pierādīts, ka stroncija ranelāts uzlabo kaula mikroarhitektūru un līdz ar to arī kaula biomehānisko stiprību, tā nodrošinot efektivitāti pret lūzumiem pacientēm ar osteoporozi.
- Kaulu biopsijās, ko ieguva pēc trīs gadus ilgas ārstēšanas ar stroncija ranelātu, pacientēm būtiski uzlabojās kaula kortikālā slāņa biezums – par 18 %, trabekulu skaits palielinājās par 14 % un par 16 % samazinājās atstarpe starp trabekulām salīdzinājumā ar placebo grupu (19).
- Tiešā salīdzinošā pētījumā ar alendronātu, izmantojot augstas izšķirtspējas kvantitatīvo datortomogrāfiju, pierādīja, ka stroncija ranelāts statistiski ticami uzlabo kaula mikrostruktūru, sākot ar trešo terapijas mēnesi, un šī uzlabošanās turpinājās vēl divus gadus. Pēc divu gadu ilgas terapijas stroncija ranelāta lietotāju grupā pacientiem distālā apakšstilba lielā lielakaula kortikālā kaula biezums bija palielinājies par 6,3 % un trabekulārā kaula apjoms – par 2,5 %, bet alendronāta lietotāju grupā nebija statistiski ticamu izmaiņu (20, 21).
- Gadu ilgā pētījumā sievietēm izvērtēja pāra biopsiju histomorfometriskos datus, lai noteiktu stroncija ranelāta ietekmi uz kaulaudu veidošanos salīdzinājumā ar alendronātu. Pētījuma rezultāti statistiski ticami pierādīja, ka stroncija ranelāts atšķirībā no alendronāta būtiski uzlabo kaulaudu veidošanos pēc 6 un arī 12 mēnešu ārstēšanas (6, 7).

Pētījumos pacientēm ar osteoporozi pierādīja, ka stroncija ranelāts uzlabo kaula mikroarhitektūru un līdz ar to arī kaula biomehānisko stiprību, tā nodrošinot efektivitāti pret lūzumiem.

Kliniskā efektivitāte

- 1996. gadā uzsāka divus lielus klīniskus pētījumus – *SOTI* un *TROPOS* – par stroncija ranelātu. Pēc 5 gadiem tos apvienoja un pagarināja līdz 10 gadiem (8, 9, 10).
- Pētījuma *The Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI)* mērķis bija izvērtēt stroncija ranelāta ietekmi uz skriemeļu lūzumu risku (8).
- Pētījuma *The Treatment Of Periferal Osteoporosis (TROPOS)* mērķis bija izvērtēt stroncija ranelāta ietekmi uz perifēriem jeb neskriemeļu lūzumiem (9).
- *SOTI* un *TROPOS* bija starptautiski nejaušināti, dubultakli, *placebo* kontrolēti pētījumi, kuros piedalījās divas paralēlas grupas: vienā grupā bija pacientes, kuras lietoja pa 2 g. stroncija ranelāta dienā, un otrā grupā – pacientes, kuras saņēma *placebo* (8, 9). Pētījumā *SOTI* iekļāva 1649 pacientes ar vidējo vecumu 70 gadi un pētījumā *TROPOS* – 5091 pacientes ar vidējo vecumu 77 gadi (10).
- Pētījuma *SOTI* primārā datu analīze (8) parādīja, ka stroncija ranelāts trīs gadu laikā samazina skriemeļu lūzumu relatīvo risku par 41 %, salīdzinot ar *placebo*. Pirmo 12 mēnešu lietošanas laikā stroncija ranelāts samazināja relatīvo lūzumu risku par 49 %.
- Stroncija ranelāta efektivitāte jaunu skriemeļu lūzumu absolūtā riska samazināšanā ir vidēji 8–12 % atšķirībā no bisfosfonātu grupas medikamentiem, kuriem tā ir mazāka – vidēji 5–7 %.
- Pētījuma *TROPOS* primārā datu analīze (9), izvērtējot stroncija ranelāta iedarbību uz neskriemeļu lūzumiem, pierādīja, ka medikaments trīs gadu laikā samazināja visu neskriemeļu lūzumu relatīvo risku par 16 % un lielo neskriemeļu lūzumu risku – par 19 %. Augsta lūzumu riska apakšgrupā (respektīvi, sievietēm, kuru vidējais vecums ir 74 gadi un kurām augšstilba kaula kakliņa KMB T-skala $\leq -2,4$ SD) stroncija ranelāts samazināja augšstilba kaula kakliņa lūzumu risku par 36 %.
- Apkopojot piecu gadu *TROPOS* datus, stroncija ranelāta lietotāju grupā novēroja par 15 % mazāku neskriemeļu lūzumu risku un par 24 % mazāku skriemeļu lūzumu risku. Augšstilba kaula kakliņa lūzumu risks samazinājās par 43 %.
- Pētījuma *TROPOS* 10 gadu pagarinājumā skriemeļu lūzumu relatīvais risks samazinājās par 35 % un neskriemeļu lūzumu risks – par 38 % (11).
- Salīdzinot pētījuma pirmos piecus terapijas gadus ar nākamajiem pieciem terapijas gadiem, konstatēja, ka stroncija ranelāts bijis vienādi efektīvs abās terapijas grupās. Desmitajā gadā stroncija ranelāta lietotāju grupā jostas skriemeļu KMB bija palielinājies par 34,5 %. Šie rezultāti liecina, ka stroncija ranelāts nodrošina ilglaicīgu efektivitāti pret lūzumiem un tā ilgstoša lietošana ir droša.

Patlaban stroncija ranelāts ir vienīgais medikaments osteoporozes ārstēšanai, kura efektivitāte ir pierādīta 10 gadu ilgā laikā, to nepārtraukti lietojot vienām un tām pašām pacientēm.

Efektivitāte pa pacientu grupām

- Pētījumos *SOTI* un *TROPOS* triju gadu laikā iegūtie dati pierādīja, ka stroncija ranelāts efektīvi samazina skriemeļu lūzumu neatkarīgi no riska faktoriem, piemēram, vecuma, sākotnējā KMB, iepriekšējiem ar osteoporozi saistītiem lūzumiem ģimenes anamnēzē, iepriekšējiem skriemeļu lūzumiem anamnēzē, KMI un smēķēšanas.
- Pētījuma *SOTI post-hoc* analīze pierādīja, ka stroncija ranelāts, salīdzinot ar *placebo*, 50–65 gadus vecām pacientēm triju gadu laikā samazina jaunu skriemeļu lūzumu risku par 43 % un klīnisku skriemeļu lūzumu risku – par 54 %.

Ietekme uz osteoporozi gados vecākām sievietēm

- Pētījumos *SOTI* un *TROPOS* datus par stroncija ranelātu analizēja arī sievietēm no 80 līdz 100 gadu vecumam, pierādot, ka skriemeļu, neskriemeļu un klīniski simptomātisko (skriemeļu un neskriemeļu) lūzumu biežums statistiski ticami samazinās jau pirmā terapijas gada laikā – atbilstoši par 59 %, 41 % un 37 %. Trešā gada beigās skriemeļu, neskriemeļu un klīniski simptomātisko lūzumu risks samazinājās atbilstoši par 32 %, 31 % un 22 % (16). Stroncija ranelāta panesamība bija laba, un tā drošība bija tāda pati kā gados jaunākām pacientēm.

Stroncija ranelāts ir pirmās izvēles medikaments sievietēm ar osteoporozi menopauzē.
Pierādījumu līmenis A

Ietekme uz mugurkaula osteoartrītu radioloģiskos izmeklējumos

- Pētījumos *SOTI* un *TROPOS* 26 % pacienšu, izvērtējot L1–L5 skriemeļu radioloģiskos izmeklējumus, pierādīja osteoartrītu. Stroncija ranelāta lietotājam trīs gadu laikā par 42 % samazinājās osteoartrīta progresēšanas ātrums (12).

Ietekme uz kifozi

- Pētījumos (*SOTI* un *TROPOS*) trīs gadu laikā iegūtie dati liecina, ka stroncija ranelāts samazina kifoze izteiktību (13) pacientēm, kuru vidējais vecums ir 74 gadi un jostas skriemeļu un augšstilba kaula kakliņa KMB pēc T-skalas $< -3,0$ SD. Stroncija ranelāta lietotājam krūšu daļas kifoze indeksa relatīvās izmaiņas kopējā populācijā samazinājās par 21 %, bet pacientēm bez iepriekšējiem lūzumiem krūšu daļā – pat par 37 % (18).

Ietekme uz osteopēniju sievietēm menopauzē

- Pētījumos *SOTI* un *TROPOS* atsevišķi analizēja datus par pacientēm ar osteopēniju (14). Stroncija ranelāta lietotāju grupā sievietēm ar osteopēniju mugurkaula skriemeļu lūzumu risks samazinājās par 41 %: par 59 % tām sievietēm, kurām nebija iepriekšēju

lūzumu, un par 38 % sievietēm ar iepriekšējiem lūzumiem. Sievietēm ar osteopēniju jostas skriemeļos un augšstilba kaula kakliņā stroncija ranelāts samazināja lūzumu risku par 52 %.

Stroncija ranelāts statistiski ticami samazina skriemeļu un neskriemeļu (t. sk. augšstilba kaula kakliņā) lūzumu risku sievietēm menopauzē ar osteoporozi un osteopēniju.

Stroncija ranelāta efektivitāte ir pierādīta plašam pacienšu lokam – gados jaunākām un gados vecākām sievietēm neatkarīgi no osteoporozes smaguma, iepriekšējiem osteoporozes izraisītiem lūzumiem un citiem riska faktoriem. Pierādījumu līmenis A

Ietekme uz dzīves kvalitāti

- Pētījumā *SOTI* izvērtēja stroncija ranelāta ietekmi uz dzīves kvalitāti. Pacientēm stroncija ranelāta grupā uzlabojās kopējie ar osteoporozi saistītās dzīves kvalitātes skalas *Quality of Life Questionnaire in Osteoporosis (QUALIOST)* rezultāti. Pēc trīs gadus ilgas terapijas stroncija ranelāta grupā bija par 30 % vairāk pacienšu, kurām nebija muguras sāpju.
- Citā gadu ilgā salīdzinošā pētījumā ar stroncija ranelātu un ar alendronātu pierādīja, ka stroncija ranelāts samazina muguras sāpes un tā analgētiskais efekts ir 79 %, bet alendronātam – 49 % (15).

Panesība

- Pētījumos *SOTI* un *TROPOS* nevēlamas blakusparādības vienādi bieži novēroja abās stroncija ranelāta un placebo grupās. Biežākās blaknes stroncija ranelāta grupā pirmo trīs mēnešu laikā bija slikta dūša, caureja, galvassāpes, dermatīts un ekzēma, bet pēc trim mēnešiem starp pacientēm ar sliktu dūšu un caureju pēc blakņu biežuma nebija atšķirības starp grupām.
- Pētījumā *TROPOS* piecu gadu laikā iegūtie dati liecināja, ka terapijas drošība stroncija ranelāta grupā ir līdzvērtīga triju gadu laikā iegūtajiem datiem.
- Pētījumos *SOTI* un *TROPOS* konstatēja palielinātu venozo trombemboliju risku – stroncija ranelāta grupā 0,9 %, bet placebo grupā 0,6 % gadā. Taču analizējot pētījumus individuāli, stroncija ranelāta un placebo grupā gada laikā venozās trombembolijas bija vienādi bieži (8, 9, 24).
- Nav ziņojumu par žokļa osteonekrozi un atipiskiem lūzumiem pacientiem, kuri lieto stroncija ranelātu.

Terapijas iespējas vīriešiem ar osteoporozi

Ar stroncija ranelātu veikti arī pētījumi vīriešiem ar osteoporozi. Pētījumu *Comparing Alendronate and Strontium ranelate in male osteoporosis (CASIMO)* un *The efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis (MALEO)* datus skatīt 10. nodaļā «Osteoporoze vīriešiem».

8.4. Kombinēta un secīga osteoporozes medikamentu lietošana

Kombinēta osteoporozes medikamentu lietošana

- Pētījumos nav iegūti pierādījumi, par to, ka kombinēta osteoporozes ārstēšana ar diviem medikamentiem samazinātu lūzumu risku vairāk nekā viena medikamenta lietošana (5, 6, 7).
- Nav pieļaujams lietot vienlaikus divus vienas grupas antiresorbtīvos medikamentus (3). **Pierādījumu līmenis D**
- Kombinēta osteoporozes medikamentu lietošana, piemēram, vienlaikus lietojot HAT vai SERM (piemēram, raloksifēnu) ar bisfosfonātiem, būtiskāk palielina KMB (1, 2, 4), salīdzinot ar medikamentu lietošanu monoterapijā, taču nav pieejami dati par lūzumu riska samazināšanos.
- Lielāku KMB palielinājumu novēro, ja kombinētā terapijā lieto HAT vai SERM (piemēram, raloksifēnu) vienlaikus ar teriparatīdu, salīdzinot ar teriparatīda lietošanu monoterapijā (10).
- Ar diviem dažādu grupu medikamentiem panākti papildieguvumi: lielāks KMB pieaugums un lielāka kaulu vielmaiņas aprites ātruma samazināšanās (5, 6, 7). **Pierādījumu līmenis C**
- Kombinēta medikamentu izmantošana osteoporozes ārstēšanā, piemēram, teriparatīda un antiresorbtīva medikamenta lietošana, var izmainīt atbildes reakciju (piemēram, KMB palielināšanos vai kaulu vielmaiņas aprites ātruma samazināšanos), kuras dēļ uzsākta kombinēta terapija. Osteoporozes medikamentu kombinētā terapija lietošana palielina medikamentu kopējās izmaksas (5, 6, 7).
- Atsevišķos gadījumos divu dažādu medikamentu grupu lietošana ārstēšanā ir pieļaujama tiem pacientiem, kuri sākotnēji vismaz 18 mēnešus saņēma bisfosfonātu grupas medikamentu vai raloksifēnu. Daži šādu gadījumu piemēri ir sekojoši: pacientiem ar sevišķi augstu augšstilba kakliņa lūzumu risku un terapijas neefektivitāti ar vienu osteoporozes medikamentu un atkārtotiem lūzumiem; pacientiem ar sevišķi augstu augšstilba kakliņa lūzumu risku. Zoledronskābes un teriparatīda vienlaicīga lietošana aprakstīta pacientiem, kuriem nepieciešama ilgstoša ārstēšana ar ļoti lielām GKS devām (8).

Secīga osteoporozes medikamentu lietošana

- Iespējama secīga dažādu grupu osteoporozes medikamentu lietošana, jo pieejami vairāku grupu osteoporozes medikamenti – antiresorbtīvie, anabolie un duālas darbības medikamenti.
- Pacientiem, kuri sākotnēji lietoja antiresorbtīvos medikamentus un pēc tam anabolos medikamentus, var būt izmainīta atbildes reakcija, piemēram, KMB palielinās nepietiekami ātri. Jo lielāka ir lietotā bisfosfonāta antiresorbtīvā aktivitāte, jo lēnāka ir lietoto anabolos medikamentu terapeitiskās ietekmes atbilde (6, 7).
- Antiresorbtīvo medikamentu lietošana pēc anabolās darbības medikamentiem balstīta uz to, ka anabolās darbības medikamentu lietošanas ilgums ir ierobežots (7, 9).

Osteoporozes ārstēšanā izmantojamie medikamenti un to pretlūzumu efektivitāte apkopoti autoru izveidotā oriģināltabulā – skat. 8. nodaļas 1. pielikumu.

9. GLIKOKORTIKOSTEROĪDU IZRAISĪTA OSTEOPOROZE

Epidemioloģija

- Perorālo GKS lietošana ir visbiežākais sekundāras osteoporozes cēlonis un viens no biežākajiem zāļu izraisītas osteoporozes cēloņiem (1–3).
- Populācijā pēc 50 gadu vecuma vidēji 3 % pacientu lieto GKS, bet pēc 70 gadu vecuma – 2,5 % un pēc 80 gadu vecuma – 5,2 % pacientu.

Pierādījumu līmenis B

- Pacienti, kuri ārstēšanā lieto GKS, pieder pie osteoporozes attīstības paaugstināta riska grupas, un šiem pacientiem nepieciešama osteoporozes profilakse vai ārstēšana (24, 24–29). GKS izraisītas osteoporozes vadlīniju ieviešanas aktivitāte vēl joprojām ir nepietiekama (53), un tikai 3–50 % pacientu saņem atbilstošu profilaksi vai ārstēšanu GKS izraisītas osteoporozes gadījumā (54).
- 30–50 % pacientu, kuri ilgstoši (ilgāk nekā sešus mēnešus) lieto GKS, attīstās osteoporoze izraisīti lūzumi (4).
- Visizteiktākais kaulaudu zudums attīstās trabekulārajos kaulos – mugurkaulā, ribās un augšstilba kaula proksimālajā daļā. GKS ilgstošas terapijas rezultātā izmaiņas notiek arī kortikālajā kaulā (62).
- Kaulaudu zudumam ir bifāzisks raksturs:
 - ātrā fāze pirmajā gadā, galvenokārt pirmajos 3 mēnešos (ar maksimumu 6. mēnesī) – vidēji par 6–12 % gadā;
 - lēnāka fāze vēlākajos gados – vidēji par 3–5 % gadā (5).
- GKS ietekme uz osteoporoze izraisītu lūzumu risku ir neatkarīga no sākotnējā KMB. GKS izraisītas osteoporoze gadījumā lūzumu risks ir lielāks kā sievietēm ar osteoporozi menopauzē (53, 58), tāpēc lūzumu riska izvērtēšanā jāietver arī citi lūzumu riska faktori, ne tikai KMB. Pacientiem, kuri lieto GKS, lūzumi attīstās, ja KMB ir lielāks, nekā tiem pacientiem, kuri GKS nelieto.

Pierādījumu līmenis A

- Pirmo trīs mēnešu laikā pēc GKS lietošanas sākuma (atkarībā no GKS devas) līdz pat 2–5 reizēm palielinās kaulu lūzumu risks – pat pirms KMB pārmaiņas konstatē ar DXA (6). Daudzos kontrolētos pētījumos pārliecinoši pierādīts, ka lūzumu risks saistīts ar GKS lietošanas ilgumu (4, 6, 7).

Perorālo GKS ietekme uz osteoporoze izraisītu lūzumu risku nav atkarīga no KMB un lūzumu risks ir daudz lielāks nekā sievietēm ar osteoporozi menopauzē! Pierādījumu līmenis A

- Lūzumu risks nav atkarīgs no dzimuma, vecuma un pamatslimības (56).
- 5 mg prednizolona dienas deva samazināja KMB un palielināja relatīvo lūzumu risku 3–6 mēnešu laikā (56):
 - jebkuru lūzumu risku 1,33–1,91 reizes;
 - augšstilba kaula lūzuma risku 1,61–2,01 reizes;
 - skriemeļu lūzuma risku 2,6–2,86 reizes;
 - apakšdelma lūzuma risku 1,09–1,13 reizes.
- GKS ir devas atkarīga ietekme uz lūzumu skaita pieaugumu. Skriemeļu un augšstilba kaulu lūzumu risks palielinās pēc GKS terapijas sākuma neatkarīgi no GKS devas: no 2,5 mg līdz 7,5 mg prednizolona (vai tā ekvivalenta) dienā (56).
- Kohortu pētījumos pacientiem ar dažādām GKS indikācijām 18 līdz 64 gadu vecumā un GKS devu 10 mg prednizolona dienā 90 dienas prednizolona lietošana bija saistīta ar augšstilba kaula lūzuma riska palielināšanos 7 reizes un mugurkaula skriemeļu lūzuma riska palielināšanos 17 reizes (7).

Jebkuru GKS devu gadījumos palielinās osteoporozes izraisītu lūzumu risks.

Salīdzinoši straujāk lūzumu risks palielinās, sākot ar 2,5 mg lielu prednizolona (vai tā ekvivalenta) dienas devu, bet šo lūzumu risks ļoti strauji palielinās, ja perorālos GKS lieto 5,0–7,5 mg dienā vai lielākā devā.

Pierādījumu līmenis B

- Lūzumu riska palielināšanos konstatēja arī pacientiem, kuri lietoja inhalējamās GKS, perorālos GKS intermitējošā veidā vai lietošanas režīmā katru otro dienu (3).
- Pēc GKS terapijas pārtraukšanas lūzumu risks pakāpeniski samazinās un atgriežas sākotnējā līmenī, respektīvi, process ir daļēji reversibls 2 gadu laikā (57).
- Pacientiem, kuri lietoja GKS vairāk par 1 g dienā, atgriezeniskā fāze ir ļoti lēna – ne īsāka par 15 mēnešiem (58).
- Uzskata, ka inhalējamie GKS neiespaido kaulu metabolismu un lūzumu risku, taču pētījumi liecina, ka lielas inhalējamo GKS devas (piemēram, > 2000 mg dienā) vairāku gadu laikā var izraisīt osteoporozi (68, 69).
- Retrospektīvos kohortu pētījumos, salīdzinot dažu inhalējamo GKS medikamentu, piemēram, budenozīda, flutikazona, beklometazona un neinhālējamo GKS medikamentu ietekmi, atšķirības nekonstatēja (69).

Riska faktori

- GKS izraisītas osteoporozes attīstības risks neatkarīgi no dzimuma, rases un etniskās grupas ir līdzīgs (13).
- GKS izraisītas osteoporozes riska faktori apkopoti 13. tabulā.

13. tabula. GKS izraisītas osteoporozes riska faktori

Riska faktors	Pamatojums pētījumos
Gados vecāki pacienti	60–80 g. v. pacientiem, kas lieto GKS, salīdzinot ar 18–31 g. v. pacientiem, ir: – 26 reizes lielāks skriemeļu lūzuma risks; – mazāks intervāls starp GKS terapijas sākuma laiku un osteoporozes terapijas uzsākšanu (8).
Samazināts KMI (< 24 kg/m ²)	Samazināts KMI ir GKS izraisītas osteoporozes un tās izraisītu lūzumu riska faktors (9).
Pamatslimība vai stāvoklis	Nozīmīgākās pamatslimības ir, piemēram, reimatoīdais artrīts, reimatiskā polimialģija, HOPS, iekaisīgās zarnu slimības, orgānu transplantācija un citas (4).
Iepriekš notikuši osteoporozes izraisīti lūzumi, smēķēšana, pastiprināta alkohola lietošana, palielināts kritienu risks, augšstilba kaula kakliņa lūzums ģimenes locekļiem anamnēzē	Visi minētie riska faktori ir neatkarīgi osteoporozes riska faktori, bet tie ir maz pētīti pacientiem, kuri lieto GKS.
GKS receptoru genotips	GKS receptoru individuālo jutību regulē polimorfisms GKS receptoru gēnā (10).
Palielināta 11 beta-hidroksisteroīda dehidrogenāzes-1 ekspresija	Palielināta 11 beta-hidroksisteroīda dehidrogenāzes-1 individuālā ekspresija pieaug, palielinoties pacienta vecumam un GKS ordinēšanai (11).
Liela GKS deva (esošās terapijas liela GKS deva vai kumulatīvā deva) vai ilgstoša GKS terapija	Osteoporozes lūzumu risks palielinās, palielinoties GKS devai un GKS terapijas ilgumam. GKS izraisītas osteoporozes risku rada arī perorālo GKS lietošana alternatīvo dienu režīmā. Daudzi pētījumi pierāda, ka inhalējamo GKS lietošana saistīta arī ar palielinātu lūzumu risku (4, 12).
Samazināts KMB, ko konstatē DXA izmeklējumā	GKS izraisītas osteoporozes lūzumus konstatē neatkarīgi no KMB samazināšanās. Pacientiem ar izteikti samazinātu KMB ir vislielākais lūzumu risks (4, 8).

Patogēnēze

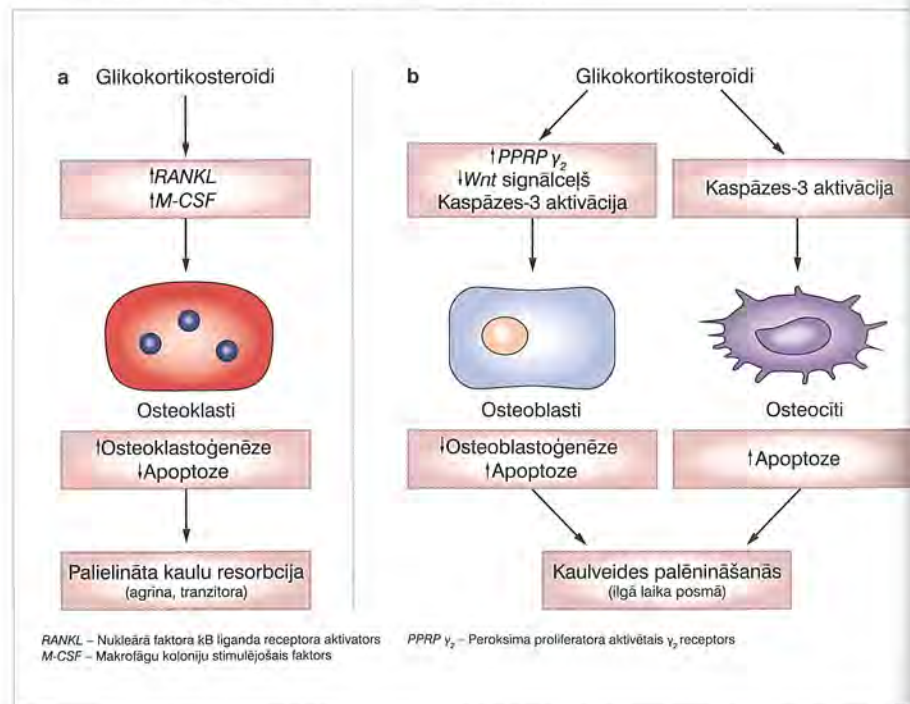
- Histomorfometriskie pētījumi pacientiem ar GKS izraisītu osteoporozi pierāda osteoblastu un osteocītu apoptozes prevalences palielināšanos, salīdzinot ar kontroles grupu (1, 3, 4, 14, 15, 28, 29, 62, 67). Osteocītu apoptozes palielināšanās saistīta ar samazinātu:
 - vaskulāro endotēlija augšanas faktora daudzumu;
 - angioģenēzi kaulos;
 - intersticiālo šķidrumu kaulos;
 - kaulaudu stiprību (16).

GKS izraisīta apoptoze saistīta ar kaulu stipruma samazināšanos, ko konstatē pirms KMB samazināšanās (17). Saistību starp KMB un lūzumu risku nekonstatē (3, 4). GKS ekscess arī tiešā veidā reducē osteoklastu produkciju, un osteoklastu dzīvildze ir lielāka. Pretēji tam osteoblastu dzīvildze ir samazināta. Ilgstošas GKS terapijas gadījumā osteoklastu daudzums ir normāls, bet osteoblastu daudzums ātri samazinās, tāpēc kaulveide ir samazināta (14, 18).

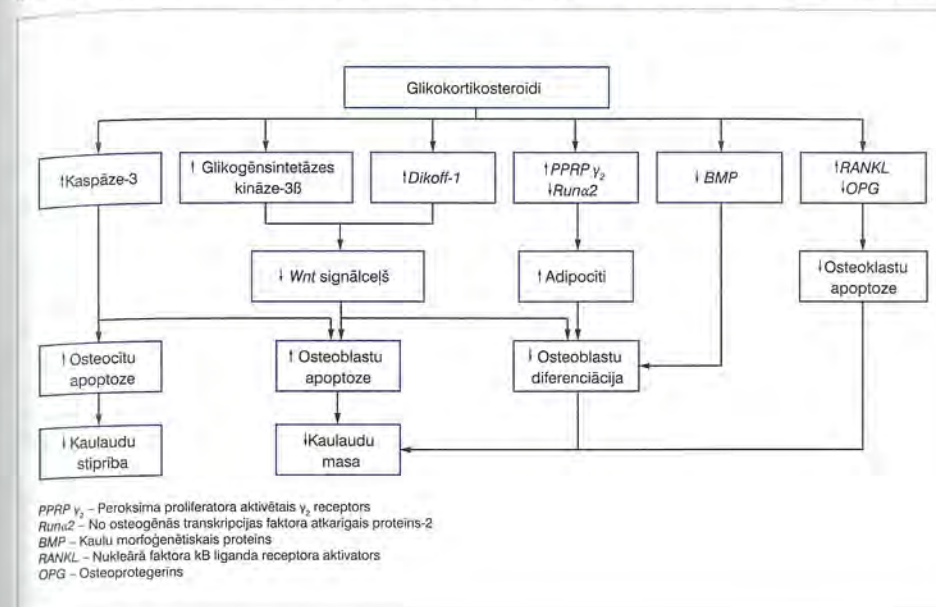
Agrākais uzskats par sekundāra hiperparatiroīdisma un hipogonādisma nozīmi nav apstiprinājies, un tam nav vadošas lomas GKS izraisītas osteoporozes patogēnēzē (19, 22).

- GKS ietekme uz kaulaudiem un šūnām parādīta 2. un 3. attēlā.

2. attēls. Tiešā GKS ietekme uz kaulaudiem (55)



3. attēls. GKS izraisītas osteoporozes patofizioloģiskie efekti kaulaudu šūnās (70)



Pacientu klīniskais izvērtējums

- Pacienti, kuriem GKS terapiju īsteno ilgāk kā 3 mēnešus, jāinformē par GKS izraisītām blaknēm un komplikācijām:
 - osteoporozi;
 - osteonekrozi;
 - kataraktu;
 - glaukomu;
 - hipokaliēmiju;
 - hiperglikēmiju;
 - arteriālo hipertensiju;
 - dislipidēmiju;
 - ķermeņa masas pieaugumu;
 - šķidruma aizturi;
 - pavājinātu imunitāti;
 - infekcijām;
 - miopātiju;
 - virsnieru mazspēju;
 - GKS atcelšanas sindromu.
- Pacientiem, kuri saņem GKS, līdzī jānēsā medicīniskā identifikācijas karte vai zīme, kas apliecina GKS lietošanu.

- Ārstam jāinformē pacienti par iespējamām GKS blaknēm vai komplikācijām (13, 23, 44, 50).
- Pacientu klīniskajā izvērtējumā jāņem vērā un jānosaka auguma garums pirms GKS terapijas uzsākšanas un tas jākontrolē arī terapijas laikā (4).
- Laboratoriskie izmeklējumi jāveic pirms GKS terapijas uzsākšanas un tās laikā. Asins serumā jānosaka:
 - 25(OH)D vitamīns;
 - kreatinīns;
 - kalcījs;
 - glikoze;
 - kālijs;
 - lipīdu spektra rādītāji.
- Kaulu vielmaiņas marķieru noteikšana nav nepieciešama (4, 24–27).
- KMB un skriemeļu morfometrija un rentgenoloģiska izmeklēšana jārekomendē pirms GKS terapijas sākšanas, lai izvērtētu sākotnējo stāvokli un noskaidrotu pacientu riska grupu (2).

Pierādījumu līmenis C

Diagnostika

- Pacientiem ar GKS izraisītu osteoporozi lūzumus konstatē lielāka sākotnēja KMB gadījums, salīdzinot ar sievietēm, kurām ir osteoporoze menopauzē, tāpēc dažādu valstu vadlīnijās ārstēšanas uzsākšanas kritēriji ir atšķirīgi, piemēram, Lielbritānijā un Beļģijā KMB rādītājs pēc T-skalas ir $\leq -1,5$ SD (24, 55).

GKS izraisītas osteoporozes diagnostikai jāveic DXA, un osteoporozes ārstēšana sievietēm un vīriešiem pēc 50 gadu vecuma jāuzsāk, ja skriemeļos vai augšstilba kaulā KMB T-skalas rādītāji ir $\leq -1,5$ SD.

DXA jāveic pirms GKS terapijas sākšanas. Pirmajā terapijas gadā DXA jāatkārto ik pēc sešiem mēnešiem un pēc tam – reizi 12 mēnešos.

GKS un lūzumu risks

- GKS izraisīta lūzumu riska noteikšanai izmanto PVO ieteikto datorizēto lūzuma riska noteikšanas algoritmu *FRAX*, izvērtējot 10 gadu absolūto lūzumu risku (24).
- Iedala 3 lūzumu riska grupas:
 - zems risks, kura gadījumā absolūtais osteoporozes izraisīto lūzumu risks skriemeļos, augšstilba kaulā, apakšdelmā un augšdelmā ir: < 10 %;
 - vidēji augsts risks: 10 – 20 %;
 - augsts risks: > 20 %.

Ārstēšana

Nefarmakoloģiskā ārstēšana

- Rekomendējot GKS, jāizvēlas iespējami mazākas efektīvās devas iespējami īsākam laika posmam, pēc iespējas izvēloties alternatīvu perorālam GKS ievades veidam. **Pierādījumu līmenis C**

- GKS terapijas laikā pacientiem jāuzņem pietiekams olbaltumvielu daudzums, jāveic fiziskie vingrinājumi, jāsamazina kritienu risks, kas saistāms ar miopātiju GKS lietošanas rezultātā (59), jāatmet smēķēšana un jāierobežo alkohola lietošana ≤ 2 alkohola devām dienā (54).

- Rekomendējot GKS, jāuzņem optimāls kalcija un D vitamīna daudzums.
 - Jārekomendē uzņemt kalciju 1200 – 1500 mg dienā, sadalot kalcija devu vairākās reizēs un adaptējot to atkarībā no kalcija daudzuma, kas uzņemts ar pārtikas produktiem.

Pierādījumu līmenis A

- Jārekomendē uzņemt 800 – 1000 mg D vitamīna dienā. D vitamīna devai jābūt pietiekamai, lai sasniegtu kopējo 25(OH)D vitamīna līmeni > 30 ng/ml.

Pierādījumu līmenis B

Šāda kalcija un vitamīna D uzņemšana nepieciešama vismaz 1 gadu (71, 72).

- Pēc D vitamīna līmeņa sasniegšanas > 30 ng/ml jārekomendē uzņemt vismaz 800 – 1000 DV dienā, tomēr daļai pacientu nepieciešamas lielākas uzturošās D vitamīna devas. Nav pārliecinošu pētījumu datu par kāda konkrēta D vitamīna medikamenta priekšrocībām GKS izraisītas osteoporozes gadījumā (55).
- Stabīlai un adekvātai kalcija un D vitamīna uzņemšanai ir nozīmīga loma KMB uzturēšanā (71), taču tikai kalcija un D vitamīna lietošana nenovērš lūzumus (4, 24–27). Saskaņā ar 2000. gada *Cohrane* metaanalīzes datiem no 5 pētījumiem, kuros piedalījās 274 pacienti, vienlaicīga kalcija un D vitamīna lietošana palielināja KMB par $2,6$ % (66).

Visiem pacientiem, kuri ārstējas ar jebkurām GKS devām vismaz trīs mēnešus un ilgāk, iesakiet dzīvesveida maiņu (piemēram, pietiekamu olbaltumvielu daudzuma uzņemšana, atbilstošu kalcija, D vitamīna medikamenta lietošanu un fizisko aktivitāti, smēķēšanas atmešanu un alkoholisko dzērienu lietošanas ierobežošanu)!

Pierādījumu līmenis C

Medikamentozā ārstēšana

Bisfosfonātu grupas medikamenti

- Pētījumos par GKS izraisītas osteoporozes ārstēšanu iegūti pierādījumi tikai par 3 bisfosfonātu grupas medikamentiem šādās devās – alendronāts (10 mg reizi dienā perorāli), risedronāts (5 mg reizi dienā perorāli) un zoledronskābe (5 mg reizi gadā intra-venozi). Tie ir efektīvi un uzskatāmi par pirmās izvēles medikamentiem GKS izraisītas

osteoporozes gadījumā visu riska grupu pacientiem. Neskatoties uz pretrunīgiem pētījumu datiem par medikamentu devām un lietošanas ilgumu, tikai alendronāts, risedronāts un zoledronskābe palielina KMB mugurkaula skrieļos un augšstilba kaula kaklīnā un samazina lūzumu relatīvo risku vidēji par 40 % (4, 27, 32–33). Šajos pētījumos pacienti lietoja prednizolonu vidēji 10–20 mg dienā vismaz 1 gadu pirms iekļaušanas pētījumos.

- Bisfosfonāti, inhibējot osteoklastus un arī samazinot osteocītu apoptozi, samazina kaulaudu zudumu un pasargā no lūzumiem. Taču bisfosfonāti tiešā veidā nepalielina kaulveidi (34–36, 39).
- Randomizēti kontrolēti pētījumi par alendronātu (32, 37, 38, 76, 77) un par risedronātu (73, 74, 75) pierādīja, ka alendronāts un risedronāts samazina skrieļu lūzumu risku vidēji par 24 % saskaņā ar 2000. gada *Cochrane* veiktās metaanalīzes datiem (32, 73).
- Pētījumos nav pierādīta neskreļu lūzumu skaita samazināšanās.
- Pētījumā *HORIZON* ar zoledronskābi (30) vīriešiem un sievietēm, kuriem GKS terapijas ilgums bija vismaz 12 mēneši un sākotnējā GKS deva $\geq 7,5$ mg dienā, palielinājās KMB skrieļos un augšstilba kaulā. Vienu gadu ilgā pētījumā 771 pacientam tika konstatēti tikai 8 lūzumi un starp profilakses un ārstēšanas grupas pacientiem nekonstatēja atšķirības. *Post-hoc* pētījumu dati pierāda, ka zoledronskābe palielina KMB skrieļos neatkarīgi no dzimuma, kumulatīvās prednizolona devas, laika pēc menopauzes, bet prevencijas apakšgrupā zoledronskābe palielina arī kopējo KMB augšstilba kaulā sievietēm pirms menopauzes. Zoledronskābe jārekomendē pacientiem, kuriem ir malabsorbcija vai perorālo bisfosfonātu lietošanas izraisītas blaknes vai kuriem perorālie bisfosfonāti ir kontraindicēti.

Specifiska osteoporozes terapija jāsāk vienlaikus ar GKS terapiju, ja tās plānotais ilgums pārsniedz 3 mēnešus visiem pacientiem pēc 65 gadu vecuma un pacientiem ar agrāk notikušiem osteoporozes izraisītiem lūzumiem vai pacientiem ar augstu lūzumu risku!

Pierādījumu līmenis A

- Bisfosfonātu lietošanai jābūt tikpat ilgai kā perorāli lietojamo GKS lietošanai (3, 4, 27, 40), un «medikamentu brīvdienas» nav rekomendējamas.
- Vienlaicīga GKS un bisfosfonātu lietošana palielina žokļa kaula osteonekrozes attīstības risku (41–43).
- Sievietēm fertīlā vecumā GKS izraisītas smagas osteoporozes gadījumā (samazināts KMB vienlaikus ar osteoporozes izraisītiem lūzumiem vai vairākiem lieliem lūzumu riska faktoriem) bisfosfonātu lietošana jāapsver īpašu indikāciju gadījumos, rekomendējot atbilstošu kontracepciju, sniedzot īpašas rekomendācijas un apsverot ieguvuma un riska attiecību.

Perorālie bisfosfonāti – alendronāts (10 mg reizi dienā) un risedronāts (5 mg reizi dienā) – ir pirmās izvēles medikamenti GKS izraisītas osteoporozes gadījumā. Pierādījumu līmenis A

Zoledronskābe (intravenozi pa 5 mg reizi gadā) arī ir pirmās izvēles bisfosfonāts GKS izraisītas osteoporozes gadījumā.

Pierādījumu līmenis B

Anabolas darbības paratireoīdie hormoni

- Teriparatīda darbība pamatojas uz to, ka tas pasargā no GKS inducētās osteoblastu un osteocītu apoptozes palielināšanās un osteoblastu skaita, kaulveides formēšanās un kaulu stiprības samazināšanās (31, 45–47).
- 18 un 36 mēnešus ilgos randomizētos kontrolētos pētījumos (78,51) sievietēm un vīriešiem par rekombinanto cilvēka paratireoīdo hormonu – rhPTH (1–34) – jeb teriparatīdu, ievadot to zemādā pa 20 mg reizi dienā, pierādīja, ka tas ir efektīvāks salīdzinājumā ar 10 mg alendronātu reizi dienā. Teriparatīda lietošana salīdzinājumā ar alendronātu daudz vairāk un ievērojami īsākā laikā palielināja KMB skrieļos, augšstilba kaulā un tā kaklīnā. Teriparatīda darbība un efektivitāte saglabājās daudz ilgāk pēc terapijas pārtraukšanas.
- 36 mēnešus ilgā pētījumā skrieļu lūzumu biežuma samazinājums, salīdzinot ar alendronātu, bija ievērojami lielāks: 1,7 % ar alendronātu pret 7,7 % ar teriparatīdu (52).
- Ņemot vērā anabolas darbības osteoporozes medikamentu darbības mehānismu, tiem būtu jābūt pirmās izvēles medikamentiem GKS izraisītas osteoporozes gadījumā, taču šīs grupas medikamentu lietošanu ierobežo medikamentu cena.

Teriparatīds ir otrās izvēles medikaments GKS izraisītas osteoporozes gadījumā. Pierādījumu līmenis B

- Dažos gadījumos, piemēram, pacientiem ar osteoporozi, kuri ārstēšanā lieto GKS ≥ 5 mg dienā ilgāk nekā 3 mēnešus un kuriem vienlaikus pēc *FRAX* absolūtais 10 gadu lūzumu risks ir > 20 %, teriparatīds jāapsver kā pirmās izvēles medikaments (70).
- Nav pētījumu datu par rhPTH (1–84).

Citu grupu osteoporozes medikamenti

- Stroncija ranelāts. 2 gadus ilgā novērojuma pētījumā pacientiem ar GKS izraisītu osteoporozi salīdzināja divas pacientu grupas – pacientus, kuri saņēma terapiju stroncija ranelātu un risedronātu. Abu grupu pacientiem palielinājās KMB skrieļos un augšstilba kaulā, kā arī samazinājās sāpes mugurā. Pacientu grupā, kuri ārstēšanā saņēma stroncija ranelātu, izmaiņas bija statistiski nozīmīgi lielākas nekā risedronāta pacientu grupā. Lūzumu riska samazināšanās abās terapijas grupās bija vienāda (60).
- Dzīvnieku modeļos stroncija ranelāts bija statistiski ticami efektīvāks par alendronātu, izmeklējot KMB un veicot kaulu histomorfometrijas analīzes GKS izraisītas osteopēnijas gadījumā (61). Nepieciešami tālāki pētījumi.
- Testosterons. Divos randomizētos kontrolētos pētījumos vīriešiem, kuri GKS lietoja HOPS un bronhiālās astmas ārstēšanai, terapija ar testosteronu statistiski ticami palielināja KMB skrieļos par 5 % (63, 64).
- HAT, raloksifēns. Vairākos nelielos pētījumos, lietojot konjugētos estrogēnus, un vienā nelielā pētījumā, lietojot tibolonu, palielinājās skrieļu un augšstilba kaula KMB (55). Tikai 2011. gadā ir publicēts randomizēts kontrolēts dubultakls pētījums par raloksifēna lietošanu 114 pacientēm menopauzē GKS izraisītas osteoporozes gadījumā. Vienu

gadu ilgā pētījumā ar raloksifēnu konstatēja KMB palielināšanos skriemeļos un arī nelielu KMB palielināšanos augšstilba kaulā (79).

- Denosumabs. Denosumabs, kas ir viens no antiresorbīvās grupas medikamentiem 2. fāzes pētījumā vīriešiem un sievietēm ar reimatoīdo artrītu, palielināja KMB skriemeļos neatkarīgi no lietotās iepriekš terapijas grupas medikamentiem – bisfosfonātiem vai GKS (48, 49, 65).
- Pārējo osteoporozes ārstēšanas medikamentu, piemēram, katepsina K inhibitora, sklerostīna, izmantošana vēl ir izpētes stadijā.

Nav pētījumu par antiresorbīvo un anabolās darbības osteoporozes ārstēšanas medikamentu vienlaicīgas kombinētas lietošanas ieguvumiem GKS izraisītas osteoporozes gadījumā.

Medikamentu izvēle atkarībā no pacientu riska grupas

- Atkarībā no lietotās GKS devas pacientus iedala trīs riska grupās (skat. 14. tabulu).
- Zema riska grupas pacientiem pēc FRAX osteoporozes izraisīto lūzumu risks skriemeļos, augšstilba kaulā, apakšdelmā un augšdelmā ir < 10 %.
- Vidēji augsta riska grupas pacientiem pēc FRAX skriemeļos, augšstilba kaulā, apakšdelmā un augšdelmā osteoporozes izraisīto lūzumu risks ir 10–20 %.
- Augsta riska grupas pacientiem pēc FRAX skriemeļos, augšstilba kaulā, apakšdelmā un augšdelmā osteoporozes izraisīto lūzumu risks ir > 20 % vai KMB DXA izmeklējumā pēc T-skalas ir ≤ –2,5 SD, vai anamnēzē ir «trauslo kaulu» lūzumi.

14. tabula. Ārstēšanas rekomendācijas atkarībā no pacientu riska grupas un GKS devas (24)

Pacientu riska grupa	GKS deva	Rekomendācijas
Zema riska grupa	< 7,5 mg dienā	Nefarmakoloģiska terapija
	≥ 7,5 mg dienā	Alendronāts, risedronāts vai zoledronskābe
Vidēji augsta riska grupa	< 7,5 mg dienā	Alendronāts vai risedronāts
	≥ 7,5 mg dienā	Alendronāts, risedronāts vai zoledronskābe
Augsta riska grupa	< 5 mg dienā ≤ 1 mēnesi	Alendronāts, risedronāts vai zoledronskābe
	≥ 5 mg dienā ≤ 1 mēnesi vai jebkura GKS deva > 1 mēnesi	Alendronāts, risedronāts, zoledronskābe vai teriparatīds

10. OSTEOPOROZE VĪRIEŠIEM

- Osteoporoze vīriešiem, līdzīgi kā osteoporoze sievietēm menopauzē, šobrīd atzīta par svarīgu sabiedrības veselības aprūpes problēmu. Pēdējo 5–10 gadu laikā palielinājusies izpratne par kaulu bioloģiju vīriešiem un ir izveidota profilakses, diagnostikas un ārstēšanas stratēģija vīriešiem ar osteoporozi, taču daudzos gadījumos osteoporoze vīriešiem joprojām nav pietiekami atpazīta, diagnosticēta un arī ārstēta.

Patofizioloģija

- Kaulu masa bērnībā pakāpeniski palielinās. Tā izteikti palielinās pubertātes un pusaudžu gados. Kaulu masas strauju palielināšanos zēniem novēro nedaudz vēlāk kā meitenēm – vidēji 18 gadu vecumā. Kaulu masa zēniem maksimumu sasniedz pubertātes laikā vai arī vēlākos gados. Tā veidojas atšķirība starp kaulu masas maksimumu vīriešiem un sievietēm (1). Trabekulāro kaulu KMB zēniem un meitenēm palielinās līdzīgi, bet zēniem kauls veidojas biezāks un kaulu garums ir lielāks nekā meitenēm. Šīs biomehāniskās izmaiņas izskaidro mazāku lūzumu biežumu gados vecākiem vīriešiem, salīdzinot ar tāda paša vecuma sievietēm (21–42).
- Dzimumatkarīgās izmaiņas skeleta kaulos ir saistītas ar dzimumhormonu darbību: androgēni stimulē periostālā kaula formēšanos un kaula paplašināšanos, bet augšanas faktors un IGF-1 ietekmē kaulus un muskuļus.
- Dzimumatšķirības un skeleta fenotipiskās atšķirības ir kompleksas. Dzimuma vidējām atšķirībām novēro arī papildus plašu variāciju kaulu masas un kaulu struktūrā vīriešiem un sievietēm atkarībā no ķermeņa auguma un svara.
- Palielinoties vīriešu vecumam (pēc 70 gadu vecuma), tāpat kā sievietēm, palielinās izmaiņas kaulu masā un arhitektonikā (2). Trabekulāro kaulu masas zudums, piemēram, skriemeļos un augšstilba kaula proksimālajā daļā, notiek pusmūža gados un vēl vairāk palielinās vēlākos gados. Endokortikālā kaula masas zudums un kortikālā kaula sabiezēšanās (jeb *tuning*) notiek garajos kaulos, bet šo procesu pavada vienlaicīga periostālā kaula masas palielināšanās (jeb *expansion*), kas nosaka retāku kaulu lūzumu veidošanos (3). Periostālais kauls vīriešiem ir lielāks nekā sievietēm, un tas nosaka mazāku kaulu lūzuma risku vecākiem vīriešiem.
- Ar pacientu vecumu saistītās kaula izmaiņas sievietēm un vīriešiem ir līdzīgas, bet vīriešiem nenovēro paātrinātu kaulu masa zudumu, salīdzinot ar sievietēm menopauzē. Gados vecākiem vīriešiem, tāpat kā sievietēm, kaulu masas zuduma paātrinājums saistīts ar novecošanu.

Lūzumu epidemioloģija

- Kaulu lūzumu incidences maksimumu novēro sekojošās vecuma grupās: pusaudžu gados – gados jauniem vīriešiem, 40–60 gadu vecumā un izteiktu lūzumu biežuma palielināšanos – pēc 70 gadu vecuma (4).

- Lūzumu veidi atkarībā no vecuma vīriešiem ir atšķirīgi, piemēram, gados jaunākiem vīriešiem – garo stobra kaulu lūzumi, bet gados vecākiem vīriešiem – mugurkaula skriemeļu un augšstilba kaulu lūzumi.
- Vīriešiem kaulu lūzumu biežums palielinās 5–10 gadus vēlāk nekā sievietēm menopauzē. Šī kaulu lūzumu biežuma nobīde un vienlaikus arī mazāks vidējais maksimālais dzīves ilgums vīriešiem vidēji populācijā nosaka faktu, ka sievietēm menopauzē ar osteoporozi saistītie lūzumi ir biežāki.
- Gados vecākiem vīriešiem lielo stobra kaulu lūzumi ir retāki nekā sievietēm (5). Vīriešiem skriemeļu lūzumu skaits ir 16 % no kopējā skriemeļu lūzumu skaita sievietēm (6).
- No visiem augšstilba kaulu lūzumiem 20 % lūzumu konstatē vīriešiem (2).
- Kaulu lūzumu sekas vīriešiem ir tādas pašas kā sievietēm – mirstība blakusslimību rezultātā, darbnespēja, ierobežotas pašaprūpes iespējas pēc augšstilba kaulu lūzumiem.
- Lūzumu risku vīriešiem ietekmē arī rase, ģeogrāfiskā dzīvesvieta (7, 8). Kaulu lūzumu neatkarīgie riska faktori saistībā ar iespējamiem kaulu lūzumiem nākotnē vīriešiem ir samazināta kaulu masa, vecums un iepriekš notikuši netraumatiski lūzumi, savukārt mazāks KMI vai ķermeņa svars saistīts ar lielāku lūzuma risku (2, 9, 58–62).
- Arī kritiēni ir cieši saistīti ar lūzumu risku vīriešiem (10).

KMB samazinājuma iemesli

- Vīriešiem ar osteoporozi zināmi vairāki pazemināta KMB un kaulu masas zuduma iemesli.
- 40–65 % vīriešu ar osteoporozi konstatē sekundāru osteoporozi – osteoporozes attīstība saistīta ar blakusslimībām (piemēram, HOPS, iekaisīgām zarnu slimībām, reimatoīdo artrītu), medikamentu lietošanu (skat. 4. nodaļu «Osteoporozes un osteoporozes izraisīto lūzumu riska faktori» ar pielikumiem) un dzīvesveida faktoriem (piemēram, pastiprinātu alkohola lietošanu), kā rezultātā attīstās kaulu masas zudums, un kaulu trausluma rezultātā notiek osteoporozes izraisīti lūzumi (2, 7).

Pierādījumu līmenis C

- Galvenie iemesli osteoporozes attīstībai vīriešiem ir GKS lietošana, hipogonādisms un alkohola lietošana, taču daļai vīriešu noskaidrot iemeslus nav iespējams. Tādā gadījumā osteoporozi definē kā idiopātisku (65–70, 81, 83).

Pierādījumu līmenis C

- Pēdējos gados publicēti pētījumi (102, 103) par pazemināta KMB iemesliem vīriešiem tie bija: vecums, pazemināts ķermeņa svars, smēķēšana, samazinātas ikdienas fiziskās aktivitātes, iepriekš notikuši lūzumi.
- Daļai vīriešu idiopātiska osteoporoze var attīstīties nezināmu etioloģisku faktoru rezultātā un to konstatē jebkurā vecumā (11), bet biežāk – gados jaunākiem vīriešiem. Jādomā, ka tās attīstībā noteicoša loma ir ģenētiskiem faktoriem, taču specifiskie gēni vēl jānoskaidro.

Hipogonādisma izraisīta osteoporoze vīriešiem

- Dzimuhormoni iespaido skeleta augšanu un nobriešanu, maksimālās kaulu masas sasniegšanu un kaulu stipruma uzturēšanu pieaugušiem vīriešiem (1).
- Hipogonādisms saistīts ar pazeminātu KMB. Testosterona ietekmes zudums saistīts ar palielinātu kaulu remodelēšanos un paātrinātu kaulu masas zudumu. Substitūcijas terapija palielina KMB vīriešiem, kuriem ir hipogonādisms, bet ne eigoonādisms.
- Androgēnu nomācējterapija (ADT) priekšdziedzera vēža terapijas gadījumā ir viens no galvenajiem iemesliem smagas pakāpes hipogonādisma attīstībā gados vecākiem vīriešiem, jo pazeminās estradiola un testosterona līmenis (84, 104). ADT gadījumā kaulaudu zudums ir ātrs un lūzumu risks palielinās (104).
- Palielinoties vīriešu vecumam, samazinās dzimuhormonu līmenis, taču, lai gan estrogēnu un androgēnu nozīme ir pētīta attiecībā uz skeleta fizioloģiju vīriešiem, šajā aspektā tomēr ir vēl daudz nezināmā (12–14). Estrogēniem ir svarīga nozīme (71–80) normāla kaula attīstībā gados jauniem vīriešiem, piemēram, aromatāzes deficīta gadījumā, ja terapijā izmanto estrogēnus saturošus medikamentus. Noskaidrots, ka estrogēni ciešāk nekā testosterons ir saistīti ar kaulu remodelēšanos, KMB un tā zuduma ātrumu gados vecākiem vīriešiem. Vienlaikus zināms, ka testosterons ir neatkarīgi saistīts ar kaulu resorbciju, formēšanos un periostālo kaulu formēšanos (15–17, 88, 89, 91, 92, 95–101). Pazemināts testosterona līmenis saistīts ar palielinātu lūzuma risku.

KMB noteikšana un skrīnings

- KMB vīriešiem osteoporozes lūzumu riska noteikšanā ir tikpat svarīgs un efektīvs kā sievietēm (18). Jāizdala vairākas vīriešu grupas ar osteoporozi, kuriem nepieciešama KMB noteikšana, un šīs grupas ir sekojošas:
 - vīrieši pēc 50 gadu vecuma pēc «trauslo kaulu» lūzumiem, ar mugurkaula skriemeļu deformāciju, osteoporozes riska faktoriem un osteoporozes lūzumu riska faktoriem;
 - gados jauni vīrieši ar netraumatiskiem lūzumiem;
 - vīrieši ar zināmiem sekundāras osteoporozes cēloņiem un kaulu masas zudumu.
- KMB skrīnings jārekomendē gados vecākiem vīriešiem, piemēram, pēc 70 gadu vecuma (19, 20).
- Par osteoporozes diagnostiku vīriešiem un KMB noteikšanu jāņem vērā 2011. gadā IOF publicētais dokuments – skat. sīkāk 105. atsauci, kā arī 2012. gadā *The Endocrine Society* publicētās vadlīnijas (skat. www.endo-society.org).
- Lai kvantitatīvi aprēķinātu un izvērtētu augšstilba kaula ar osteoporozi saistīto lūzumu riska iespējamību, jāizmanto FRAX.

Osteodensitometriskā diagnostika

- Osteoporozes diagnostika vīriešiem pēc 50 gadu vecuma balstās uz KMB noteikšanu pēc T-skalas (1, 2, 105) – skat. 5. nodaļu «Osteoporozes un tās izraisīto komplikāciju radioloģiskā diagnostika».

Laboratorā diagnostika

- Tāpat kā sievietēm, arī vīriešiem laboratorisko testu veikšanas mērķis ir izslēgt sekundāro osteoporozi (skat. 6. nodaļu «Laboratorā diagnostika»), taču osteoporozes gadījumā vīriešiem tam ir daudz būtiskāka nozīme, ņemot vērā, ka 40–65 % sekundāru osteoporozi.
- Atkarībā no klīniskā stāvokļa jānosaka testosterona līmeni no rīta un dažos gadījumos jāaprēķina biopieejamā testosterona līmenis, kā arī jānosaka prolaktīnu, LH, FSH, SHBG.

Profilakse, nefarmakoloģiskā ārstēšana un rehabilitācija

- Par osteoporozes profilaksi, nefarmakoloģisko ārstēšanu un rehabilitāciju skat. 7. nodaļu «Profilakse, nefarmakoloģiskā ārstēšana un rehabilitācija».
- Lai samazinātu lūzumu risku, būtiskākie profilakses pasākumi ir smēķēšanas atmešana, alkohola lietošanas ierobežošana, kritienu riska novēršana un D vitamīna lietošana (63, 104–105, 108).

Pierādījumu līmenis C

- Gados vecākiem vīriešiem līdzsvara, veiklības un posturālās kontroles vingrinājumi vai arī to kombinācija palielina KMB, salīdzinot ar *placebo* grupu, kā arī samazina kritienu risku, taču nav iegūti dati par lūzumu biežuma samazināšanos (108–111).

Pierādījumu līmenis C

Medikamentozā ārstēšana

- Salīdzinot ar pētījumiem par osteoporozes ārstēšanu sievietēm menopauzē, par osteoporozes ārstēšanu vīriešiem pastāv daudz mazāk pētījumu. Tie nav tik plaši pēc pētījumu iesaistīto cilvēku skaita. Ārstēšanas rezultāti galvenokārt vērtēti pēc KMB palielināšanās un kaulu vielmaiņas marķieru izmaiņām (57, 72, 104).
- Agrāk par standarta terapiju vīriešiem ar osteoporozi uzskatīja bisfosfonātus, taču pēdējā laikā ārstēšanā ienākuši jauni medikamenti, piemēram, denosumabs un stroncija ranelāts.
- Osteoporozes ārstēšanā vīriešiem, saskaņā ar EMEA, ir apstiprināti sekojoši bisfosfonāti: perorāli lietojamie alendronāts 10 mg reizi dienā, risedronāts 35 mg reizi nedēļā, zoledronskābe lietojama intravenozi 5 mg reizi gadā un teriparatīds 20 mikrog reizi dienā.
- Pētījumos par alendronāta izmantošanu vīriešiem ar osteoporozi, kas ilga 2 gadus, KMB skriemeļos palielinājās par 7,1 % un augšstilba kaula kakliņā – par 2,5 %. Radioloģiski pierādītu skriemeļu lūzumu biežums samazinājās par 80 % (43–44, 48–50, 122).

Pierādījumu līmenis B

- Pētījumos par risedronātu 1 un 2 gadu laikā KMB skriemeļos palielinājās par 6 %, kā arī samazinājās radioloģiski pierādītu skriemeļu lūzumu biežums par 60 % (51–52, 64, 116–117, 122). Nelielā pētījumā (106) vīriešiem ar smadzeņu infarktu risedronāts samazināja augšstilba kaula lūzumu biežumu.

Pierādījumu līmenis B

- Zoledronskābes efektivitāte vīriešiem ar osteoporozi pierādīta salīdzinošā pētījumā ar alendronātu (53–55, 122). Abi bisfosfonāti vīriešiem 2 gadu laikā palielināja KMB skriemeļos par 6 %. *Post-hoc* pētījuma datus par augšstilba kaula lūzumiem zoledronskābe par 35 % samazināja kopējo klīnisko lūzumu biežumu vīriešiem ar iepriekšējiem lūzumiem, salīdzinot ar *placebo* grupu (107).

Pierādījumu līmenis B

- Vīriešiem ar priekšdziedzera vēzi ārstēšanas laikā ar ADT (82, 85–87, 93–94, 112–113, 122) alendronāta un zoledronskābes lietošana palielina KMB.

Pierādījumu līmenis C

- Divus gadus randomizētā kontrolētā pētījumā vīriešiem ar priekšdziedzera vēzi, kuri saņēma ADT, denosumaba lietošana palielināja KMB skriemeļos, augšstilba kaulā un apakšdelma kaula apakšējā trešdaļā, salīdzinot ar *placebo* grupu. Jaunu morfometrisko un klīnisko skriemeļu lūzumu skaits pēc trīs gadu terapijas ar denosumaba samazinājās par 62 % (56).

Pierādījumu līmenis B

- Teriparatīds palielina KMB skriemeļos un augšstilba kaulā vīriešiem ar hipogonādismu vai eigoonādismu ar osteoporozi (45–47, 114–115, 118, 122). *Post-hoc* pētījumi liecina par vidējas un smagas pakāpes lūzumu biežuma samazināšanos (115).

Pierādījumu līmenis B

- Stroncija ranelāta efektivitāti izvērtēja CASIMO pētījumā vīriešiem ar osteoporozi, salīdzinot ar alendronātu. Pētījumā pierādīja, ka stroncija ranelāts vīriešiem ar osteoporozi palielina KMB skriemeļos efektīvāk nekā alendronāts. Stroncija ranelāta grupā KMB palielinājās par 5,8 %, bet alendronāta grupā – par 4,5 %. Savukārt, izvērtējot KMB augšstilba kaulā, stroncija ranelāta grupā KMB palielinājās par 3,5 %, bet alendronāta grupā – par 2,7 % (119).

- 1 gadu ilgā MALEO pētījumā izvērtēja stroncija ranelāta ietekmi vīriešiem ar osteoporozi. Pētījuma rezultātā KMB jostas skriemeļos palielinājās par 5,3 %, bet augšstilba kaula kakliņā – par 2,9 % (120, 122).

Pierādījumu līmenis B

- Lai gan testosterona lietošana palielina kortikālo un trabekulāro kaulu masu, tomēr vīriešiem ar osteoporozi nav pētījumu datu par testosterona ietekmi uz lūzumiem.

- Testosterona lietošana 3 gadus ilgā pētījumā (90, 121) vīriešiem ar hipogonādismu pēc 65 gadu vecuma palielināja KMB skriemeļos par 8,9 %. Savukārt citā 2 gadus ilgā pētījumā vīriešiem ar hipogonādismu MR izmeklējumi pierādīja trabekulāro kaulu raksturīgu uzlabošanos pēc testosterona terapijas (123).

Pierādījumu līmenis D

- Testosterona lietošana saistīta ar muskuļu spēka palielināšanos, taukaudu samazināšanos un citiem raksturlielumiem.
- Par testosterona lietošanu vīriešiem ar eigoonādismu ir pretrunīgi pētījumu dati.

11. OSTEOPOROZES IZRAISĪTU LŪZUMU ĀRSTĒŠANA UN REHABILITĀCIJA

Osteoporozes izraisītu skriemeļu lūzumu ārstēšana

- Vertebroplastiju un balona kifoplastiju veic pacientiem ar akūtiem skriemeļu lūzumiem (1). Sīkāk par abu veidu vertebroloģiskām operācijām skat. 8. un 9. atsauci.
- Abu veidu vertebroloģiskās operācijas pacientiem ar akūtiem skriemeļu lūzumiem samazina sāpes, uzlabo funkcionālās spējas, kā arī uzlabo dzīves kvalitāti, salīdzinot ar neķirurģiskām terapijas metodēm (2–4). Balona kifoplastija, salīdzinot ar vertebroplastiju, ir efektīvāka, ņemot vērā skriemeļu ķermeņa augstuma atjaunošanos un mugurkaula deformācijas novēršanu, taču pārējie klīniskie ieguvumi un funkcionālās atjaunošanās atšķirības vēl jānoskaidro plašākos pētījumos (5, 10, 11).
- Lielākajā daļā pētījumu abu veidu vertebroloģiskās operācijas salīdzinātas ar neķirurģiskām terapijas metodēm. Publicēti divi randomizēti, kontrolēti pētījumi (6, 7), kuros vertebroplastija salīdzināta ar *placebo* manipulācijām, nepielietojot cementa ievadi. Taču arī šie pētījumi nepierādīja pārliecinošu ieguvumu no vertebroplastijas sāpju samazināšanā, funkcionālo spēju uzlabošanā un dzīves kvalitātes palielināšanā, salīdzinot ar *placebo* manipulācijām, (6,7). Publicētajā metaanalīzē vertebroplastija bija saistīta ar lielāku komplikāciju skaitu, tai skaitā ar neiroloģisku simptomātiku pēc manipulācijām, salīdzinot ar balona kifoplastiju (6).
- Pētījumu skaits par šīm operācijām ir neliels, tāpēc to ieguvumi, drošība un ilgtermiņa ieguvumi joprojām ir neskaidri.
- Pacientiem ar skriemeļu lūzumiem rekomendē sekojošo:
 - nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus;
 - gultas režīmu;
 - lokālas blokādes un GKS injekcijas;
 - rehabilitāciju.

Osteoporozes izraisītu augšstilba kaula lūzumu ārstēšana

- Augšstilba kaula lūzumi ir vieni no nopietnākajiem lūzumu veidiem (18, 19). Tie attīstās «trauslo kaulu» lūzumu gadījumos galvenokārt sievietēm (80 %) pēc 50 gadu vecuma (90 %), pēc kritieniem (90 %), un to incidence līdz ar vecumu eksponenciāli palielinās (12, 18, 19). Palielinoties dzīves ilgumam, palielinās arī augšstilba kaula lūzumu biežums, piemēram, sievietēm no 14 % uz 23 % un vīriešiem no 5 % uz 11 % (21).
- Augšstilba kaula lūzumus pavada izteiktas sāpes, un šo lūzumu gadījumos nepieciešama hospitalizācija. Augšstilba kaula lūzumi veido vidēji 50 % no visām hospitalizācijām pacientiem ar osteoporozes izraisītiem lūzumiem (22).

- Daudzās valstīs hospitalizācijas ilgums ir vidēji 30 dienas, Gultas dienu skaits sievietēm ar augšstilba kaula lūzumiem ir līdzīgs kā sievietēm ar kardiovaskulārām slimībām, HOPS vai krūts dziedzeru vēzi (14, 18).
 - Augšstilba kaula lūzumu dzišana, ar lūzumiem saistītā saslimstība un mirstība ir atkarīga no pacientu vecuma un blakusslimībām un cieši saistīta ar tām (14, 18). Augšstilba kaula lūzumi pirmo trīs mēnešu laikā saistīti ar 2,8–4 reizes lielāku mirstību nekā tāda paša dzimuma un vecuma pacientiem, bet bez augšstilba kaula lūzumiem (20).
 - Augšstilba kaula lūzumu ārstēšanā lieto imobilizāciju. Imobilizācija sekmē komplikāciju palielināšanos, kā arī osteoporozes procesa progresēšanu (16, 18).
 - Augšstilba kaula lūzumu gadījumos prognoze pasliktinās, ja ķirurģiskā ārstēšana ir novēlota – vēlāk nekā trīs dienas pēc lūzuma. 20–30 % pacientu nomirst pirmā gada laikā pēc augšstilba kaula lūzumiem, visbiežāk blakusslimību vai to komplikāciju rezultātā (16), un tikai 30 % pacientu gūžas locītavas funkcija atjaunojas pirmslūzuma līmenī (13, 18). 20–30 % pacientu nepieciešama ilgstoša atrašanās aprūpes un rehabilitācijas iestādēs (17, 18).
 - Pacientiem ar augšstilba kaula lūzumiem jāuzsāk fiziskās aktivitātes jau otrajā pēcoperācijas dienā atkarībā no pacienta vispārējā stāvokļa. Imobilizācijas laikā samazināšana palīdz izvairīties no nevēlamām sekām, piemēram, muskuļu atrofijas, flebotrombozes, trombembolijas, kā arī vispārējā stāvokļa pasliktināšanās (23).
 - Pacientiem ar augšstilba kaula lūzumiem pirms un pēc operācijas nepieciešama atspīnāšana, lai pacientus aktivizētu un izvēlētos atbilstošu rehabilitāciju, kā arī vienlaikus jārisina psiholoģiskās problēmas.
 - Pacientu aprūpē jārealizē multidisciplināra pieeja, iesaistot dažādus speciālistus, piemēram, gerontologus, psihologus, dietologus, fizioterapeitus, ergoterapeitus, rehabilitologus, sociālos darbiniekus (23).
 - Pacientiem ar diagnosticētu osteoporozi 90 dienas pēc operācijas jārekomendē uzsākt osteoporozes ārstēšana. Pētījumā *Horizon-RFT* ar zoledronskābi šādos gadījumos pēc ārstēšanas 1,9 gadus, jebkuru jaunu lūzumu biežums samazinājās par 35 % un augšstilba kaula lūzumu samazinājās par 30 % (24, 25).
- Pierādījumu līmenis A**
- Dzīvnieku modeļos pierādīts, ka teriparatīds un stroncija ranelāts veicina kaulveidi, paātrina remodelēšanos, uzlabo kaulu kvalitāti un veicina kaulu lūzumu dzišanu (26–28). Atšķirībā no teriparatīda stroncija ranelāts tiešos un salīdzinošos pētījumos dzīvnieku modeļos ievērojami vairāk uzlaboja un veicināja kaulu rumbējuma veidošanos, palielināja kaula veidošanos un KMB, uzlaboja kaulu biomehānisko stiprību un kaulu mikroarhitektoniskos rādītājus (25, 30).

Rehabilitācija pacientiem ar osteoporozes izraisītiem lūzumiem

Rehabilitācijas nozīme pacientiem ar osteoporozes izraisītiem kaulu lūzumiem ir neapšaubāma. Skriemeļu lūzumu rehabilitācijas principus skat. 7. nodaļā «Profilakse, nefarmakoloģiskā ārstēšana un rehabilitācija». Osteoporozes izraisītu augšstilba kaulu lūzumu rehabilitācijas galvenais princips ir agrīna un multidisciplināra pieeja. Pacientu novērtēšanas primārais uzdevums ir iegūt informāciju par pacienta iepriekšējo funkcionālo stāvokli un aktivēšanu, esošo veselības stāvokli, mentālo stāvokli un pieejamo sociālo atbalstu.

- Agrīna pacientu aktivēšana samazina komplikācijas, piemēram, izgulējumu un dziļo vēnu trombozes risku (31).
 - Agrīna aktivēšana vienlaikus ar fizioterapiju pirms un pēc ķirurģiskas ārstēšanas var samazināt pulmonoloģisko komplikāciju biežumu (32).
 - Staigāšana ar atbalstu 48 stundas pēc operācijas veicina funkcionālo atveseļošanos un palielina izredzes pacientus izrakstīt ārstēšanai mājās, nevis uz aprūpes iestādi (33).
- Pierādījumu līmenis B**
- Neviena no aktivēšanas stratēģijām, piemēram, augšstilba muskuļu neiromuskulārā stimulācija, nav pārāka par citām stratēģijām (34–38).
- Pierādījumu līmenis A**
- Aerobie vingrinājumi, noslogojot ķermeņa augšdaļu, pacientiem pēc augšstilba kaula lūzuma ķirurģiskas ārstēšanas, veicina aerobās darbības un pārvietošanās spējas, tādēļ tie jāiekļauj standarta rehabilitācijas programmās (39).
- Pierādījumu līmenis B**
- Apakšējo ekstremitāšu noslogošanas un ķermeņa svara pārnesšanas vingrinājumi mājās apstākļos pēc izrakstīšanās no slimnīcas, uzlabo gados vecāku pacientu līdzsvara sajūtu un funkcionālās spējas (40).
- Pierādījumu līmenis B**
- Multidisciplināras rehabilitācijas programmas speciālisti palīdz pacientiem sasniegt rehabilitācijas mērķi – iepriekšējam dzīvesveidam atbilstošu funkcionēšanas līmeni (41, 42).
- Pierādījumu līmenis B**
- Multidisciplināras gerontoloģiskas veselības aprūpes pieeja ļauj samazināt mirstību un komplikācijas gados vecākiem pacientiem ar augšstilba kaula lūzumiem, bet tā nemazina ārstēšanas ilgumu stacionāros un nepalielina funkcionālās atveseļošanās pakāpi (43, 44).
- Pierādījumu līmenis B**
- Agrīna izrakstīšanās no slimnīcas un rehabilitācijas pasākumu turpināšana mājās apstākļos uzlabo funkcionēšanu, palīdz izvairīties no kritieniem, palielina dzīves kvalitāti un samazina aprūpētāju noslodzi (45–48).
- Pierādījumu līmenis B**

- Multidisciplinārās rehabilitācijas programmas, kas ietver arī individuālu ergoterapiju (piemēram, novērtēšanu un terapiju slimnīcā, mājas vizīti, subakūtās rehabilitācijas koordinēšanu), uzlabo fizisko funkcionālo rezultātu, dzīves kvalitāti un pašaprūpes spējas, samazina atkārtotas stacionēšanas biežumu, depresiju, turpmāku kritienu risku un var mazināt veselības aprūpes izmaksas (49–55).

Pierādījumu līmenis B

- Pacientiem pēc osteoporozes izraisīta augšstilba kaula lūzuma ķirurģiskas ārstēšanas pakāpeniski jāpalielina spēka treniņa ar pretestību intensitāte, īstenojot ambulatorās rehabilitācijas programmas fizioterapijas nodarbības, jo tas veicina fiziskās funkcionālās spējas un uzlabo dzīves kvalitāti vairāk nekā vingrinājumu programmas veikšana mājās apstākļos (56).

Pierādījumu līmenis B

12. AVOTI

2. Ievads

1. The Eastern European and Central Asian regional audit. *Epidemiology costs and burden of osteoporosis in 2010*. IOF, 2010.
2. Kanis J. A. et al. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis Int.* 2005; 16: 229–238.
3. *Osteoporosis update in Baltic's countries 2010*. Ed. by Ingvars Rasa. Riga: Latvian Osteoporosis and Bone Metabolism Diseases Association, 2010.
4. Apmācības materiāli osteoporozē. Ingvara Rasas red. Riga: Latvijas Osteoporoze un kaulu metabolisma asociācija, 2011.

3. Klasifikācija. 4. Osteoporoze un osteoporoze izraisīto lūzumu riska faktori

1. Kanis JA, Melton J et al. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1994; 9,8: 117–126.
2. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993; 94: 646–450.
3. Papaioannou A, Siminoski K et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada, CMAJ. 2010; 182: 1864.
4. Nelson B, Watts et al. AACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines. *Endocr Pract.* 2010; 16 (Suppl. 3).
5. Ström O, Kanis AJ, Cooper C et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. IOF and NOF, 2011.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010–2011.
7. WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Post-menopausal Osteoporosis, Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: World Health Organization, 1994.
8. National Osteoporosis Foundation, Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis, Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2008.
9. Yasser El Miedany, Toth M et al. Osteoporosis, Fracture Prevention and Falls Risk Assessment – Closing the Gap between Treatment Guidelines and Clinical Practice, *European Musculoskeletal Review*. 2011; 6 (1): 14–17.
10. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int.* 2008; 19: 385–397.
11. Broy S, Myers A. Identifying and managing osteoporosis: an update. *J Musculoskel Med*. 2010; 27 (1): 1–8.
12. National Osteoporosis Foundation, Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Available at: www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm, 2010.
13. National Osteoporosis Guideline Group on behalf of the Bone Research British Society, Osteoporosis: Clinical guideline for prevention and treatment, Executive Summary. 2010, Updated July.
14. Kanis JA, Cooper C et al. On behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2008; 19: 399.
15. Braun J, Pfeilschifter J et al. Osteoporosis diagnosis and therapy according to the 2010 guidelines. *Z Rheumatol.* 2010; 69: 327.

5. Osteoporozes un tās izraisīto komplikāciju radioloģiskā diagnostika

- Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom.* 2007; 10: 102–111.
- Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9 (8): 1137–1141.
- Bonnick SL. *Bone Densitometry in Clinical Practice.* Humana Press, 2010.
- Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE et al. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1550–1558.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures [published correction appears in *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 774]. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1185–1194.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996; 312: 1254–1259.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 989–995.
- International Society for Clinical Densitometry Official Positions. www.iscd.org; updated 2007. Accessed July, 2008.
- Kanis JA, Gluer CC for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 192–202.
- WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, WHO Technical Report Series. 1994; 843: 1–129.
- Greenspan SL, Maitland LA, Myers ER et al. Femoral bone loss progresses with age: a longitudinal study in women over age 65. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 1959–1965.
- Ooms ME, Lips P, Roos JC et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 1177–1184.
- Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1363–1368.
- Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM et al. Precision assessment and radiation safety for dual-energy x-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* 2005; 8: 371–378.
- Lerchik L, Kiebzak GM, Blunt BA (International Society for Clinical Densitometry Position Development Panel and Scientific Advisory Committee). What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom.* 2002; 5 (Suppl.): S29–S38.
- Schousboe JT, Vokes T, Broy SB et al. Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008; 11: 92–108.
- Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C et al. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *European Radiology.* 18; 7: 1484–1496.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *N Engl J Med.* 1993; 338: 736–746.
- Banks LM, van Kuijk C, Genant HK. Radiographic technique for assessing osteoporotic vertebral fracture. In: *Vertebral fracture in osteoporosis.* Genant HK, Jergas M, van Kuijk (Eds.) San Francisco, CA, University of California Osteoporosis Research Group. 1995; 131–147.
- Grampp S, Henk C, Lu Y, Krestan C et al. Quantitative US of the Calcaneus: Cutoff Levels for the Distinction of Healthy and Osteoporotic Individuals. *Radiology.* 2001; 220: 400–405.
- Wintermark M, Mouhsine E, Theumann N et al. Thoracolumbar Spine Fractures in Patients Who Have Sustained Severe Trauma: Depiction with Multi-Detector Row CT. *Radiology.* 2003; 227: 681–689.
- 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP.* 1991; 21: 1–201.
- Wagner LK, Eifel PJ, Geise RA. Potential biological effects following high X-ray dose interventional procedures. *J Vasc Interv Radiol.* 1994; 5: 71–84.
- Bauer JS, Henning TD, Müller D, Lu Y, Majumdar S, Link TM. Volumetric Quantitative CT of the Spine and Hip Derived from Contrast-Enhanced MDCT: Conversion Factors. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188: 1294–1301.
- Thomas M, Link, Koppers BB, Licht T et al. In Vitro and in Vivo Spiral CT to Determine Bone Mineral Density: Initial Experience in Patients at Risk for Osteoporosis. *Radiology.* 2004; 231: 805–811.
- Adams JE. Quantitative Computed Tomography. *Eur J Radiol.* 2009; 71: 415–424.
- Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol.* 2010; 20: 2707–2714.
- Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom.* 2008; 11: 123–162.
- Baur A, Stäbler A, Arbogast S et al. Acute Osteoporotic and Neoplastic Vertebral Compression Fractures: Fluid Sign at MR Imaging. *Radiology.* 2002; 225: 73–735.
- Jung HS, Jee WH, McCauley TR et al. Discrimination of Metastatic from Acute Osteoporotic Compression Spinal Fractures with MR Imaging. *Radiographics.* 2003; 23: 179–187.
- Le Heron JC. Estimation of effective dose to the patient during medical X-ray examinations from measurements of the dose-area product. *Phys. Med. Biol.* 1992; 37: 2117.
- Hud W, Ogde KM, Khorasani MR. Converting Dose-Length Product to Effective Dose at CT. *Radiology.* 2008; 248: 995–1000.

6. Laboratorā diagnostika

- JA Kanis, C Cooper, N Burlet et al. On behalf of the ESCEO. ESCEO, 2009.
- Nelson B, Watts, John P, Bilezikian, Pauline M, Camacho et al. AACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines 2010. *Endocr Pract.* 2010; 16 (Suppl. 3), November/December.
- Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4431–4437.
- Barzel US. Recommended testing in patients with low bone density [with author reply]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1404–1405.
- Alexandra Papaioannou, Suzanne Morin, Angela M. Cheung et al. For the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010; November 23, 182 (17): 1864–1873.
- Akesson K, Ljunghall S, Jonsson B et al. Assessment of biochemical markers of bone metabolism in relation to the occurrence of fracture: a retrospective and prospective population-based study of women. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 1823–1829.
- Garnero P, Hausherr E, Chapuy M-C et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: 1531–1538.
- Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 386–393.
- Ross PD, Kress BC, Parson RE et al. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 76–82.

10. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P et al. Identification of osteopenic women at high-risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1813–1819.
11. Van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *Br Med J.* 1996; 312: 482–483.
12. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ et al. Under carboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 719–724.
13. Meier C, Nguyen TV, Center JR et al. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 579–587.
14. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1244–1253.
15. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 1051–1056.
16. Reginster J-Y, Sarker S, Zegels B et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone.* 2004; 34: 344–351.
17. Sarker S, Reginster J-Y, Crans GG et al. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 394–401.
18. Bauer DC, Black DM, Garnero P et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1250–1258.
19. Delmas PD, Munoz F, Black DM et al. The HORIZON-PFT Research Group. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 1544–1551.
20. Samuel Vasikaran, Cyrus Cooper, Richard Eastell et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49 (8): 1271–1274.
21. JE Compston, AL Cooper, C Cooper et al. Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Clinical guideline for prevention and treatment National Osteoporosis Guideline Group on behalf of the Bone Research Society, British Geriatrics National Osteoporosis Guideline Group on behalf of the Bone Research Society, British Geriatrics Society, British Orthopaedic Association, British Society of Rheumatology, National Osteoporosis Society, Osteoporosis Dorset, Primary Care Rheumatology Society, Royal College of Physicians and Society for Endocrinology. 2010, Updated July.
22. Glover SJ, Eastell R, McCloskey EV et al. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy. *Bone.* 2009; 45: 1053–1058.
23. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus M, Feldman D, Kelsey J (eds.) *Osteoporosis*. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press. 2001; 2: 459–477.
24. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 2006; 12: 436–445.
25. Leslie WD, Tsang JF, Lix LM. Simplified system for absolute fracture risk assessment: clinical validation in Canadian women. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 353–360.
26. Bonner FJ Jr, Sinaki M, Grabojs M et al. Health professional's guide to rehabilitation of the patient with osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2003; 14 Suppl. 2: S1–S22.
27. Bonner FJ, Chesnut CH, Fitzsimmons A et al. In: DeLisa JA, Gans BM editors. *Osteoporosis in rehabilitation medicine: principles and practice*. 3rd ed. New York: Lippincott-Raven. 1998; 1453–1475.
28. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010; 16 (Suppl. 3): 1–37.
29. Gibbons MJ, Gilchrist NL, Frampton C et al. The effects of a high calcium dairy food on bone health in prepubertal children in New Zealand. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2004; 13: 341–347.
30. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J et al. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2006; 333: 775.
31. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 53–58.
32. Alaimo K, McDowell MA, Briefel RR et al. Dietary intake of vitamins, minerals, and fiber of persons ages 2 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, phase 1, 1988–91. Advance data from vital and health statistics, No. 258. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1994: 1–28.
33. Food Standards Agency. McCance and Widdowson's *The Composition of Foods*, Sixth Summary Edition. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2002.
34. Shea B, Wells G, Cranney A et al. (Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group.) Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis, VII: meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002; 23: 552–559.
35. Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al. (RECORD Trial Group). Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium OR vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 365: 1621–1628.
36. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. (Women's Health Initiative Investigators). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006; 354: 669–683.
37. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005; 293: 2257–2264.
38. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 551–561.
39. Rejnmark L. Effects of vitamin D on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011; 2: 25–37.
40. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004; 291: 1999–2006.
41. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1730–1737.
42. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int.* 2005; 16: 713–716.
43. Holick MF, Siris ES, Binkley N et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3215–3224.
44. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 677–681.
45. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5387–5391.

7. Profilakse, nefarmakoloģiskā ārstēšana un rehabilitācija

1. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P et al. ASBMR Working Group on Musculoskeletal Rehabilitation, Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1208–1214.

22. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone*. 2008; 42: 246–249.
23. Rizzoli R, Ammann P, Chevalley T et al. Protein intake and bone disorders in the elderly. *Joint Bone Spine*. 2001; 68: 383–392.
24. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 801–809.
25. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006; 7: 91–99.
26. Jackson HA, Sheehan AH. Effect of vitamin A on fracture risk. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 2086–2090.
27. Braam LA, Knapen MH, Geusens P et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int*. 2003; 73: 21–26.
28. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 155–162.
29. Kanis JA, Johansson H, Johnell O et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 737–742.
30. Hallström H, Wolk A, Glynn A et al. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 1055–1064.
31. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT et al. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1990; 132: 675–684.
32. National Osteoporosis Foundation. *Health Professional's Guide to Rehabilitation of the Patient with Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2003.
33. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC et al. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD000340.
34. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet*. 1996; 348: 145–149.
35. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG et al. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med*. 1998; 129: 81–88.
36. Lord SR, Ward JA, Williams P et al. Physiological factors associated with falls in older community-dwelling women. *J Am Geriatr Soc*. 1994; 42: 1110–1117.
37. Cambell AJ, Robertson MC, Gardner MM et al. Randomised controlled trial of general practice programme of bone based exercise to prevent falls in elderly women. *BMJ*. 1997; 315: 1065–1069.
38. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM et al. Falls prevention over 2 years: a randomized controlled trial in women 80 years and older. *Age Ageing*. 1999; 28: 513–518.
39. Robertson MC, Devlin N, Gardner MM et al. Effectiveness an economic evaluation of nurse delivered home exercise programme to prevent falls. *Randomised controlled trial. BMJ*. 2001; 322: 697–701.
40. Jensen J, Lundin-Olsson L, Gustafson Y. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 733–741.
41. Davis JC, Donaldson MG, Ashe MC et al. The role of balance and agility training in fall reduction: a comprehensive review. *Eura Med Phys*. 2004; 40: 211–221.
42. Gardner MM, Robertson MC, Campbell AJ. Exercise in preventing falls and fall injuries in older people: a review of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2000; 34: 7–17.
43. Carter ND, Kannus P, Khan KM. Exercise in the prevention of falls in older people: a systematic literature review examining the rationale and the evidence. *Sports Med*. 2003; 31: 427–438.
44. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2004; 328: 680.
45. Province MA, Hadley EC, Horbrook MC et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT trials. *Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention-Techniques. JAMA*. 1995; 273: 1341–1347.
46. Wolf SL, Barnhart HX, Kutner NG et al. Reducing frailty and falls in older persons: an investigation of Tai Chi and computerized balance training. Atlanta FICSIT Group. *Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques. J Am Geriatr Soc*. 1996; 44: 489–497.
47. Wolf SL, Sattin RW, Kutner M et al. Intense Tai Chi exercise training and fall occurrences in older, transitionally frail adults: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51: 1963–1971.
48. Verhagen AP, Immink M, van der Meulen A et al. The efficacy of Thai Chi in older adults: a system review. *Fam Pract*. 2004; 21: 107–113.
49. Liu-Ambrose T, Khan KM, Eng JJ et al. Resistance and agility training reduce fall risk in women aged 75 to 85 with low bone mass: a 6-month randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 657–665.
50. Shigematsu R, Chang M, Yabushita N et al. Dance-based aerobic exercise may improve indices of falling risk in older women. *Age Ageing*. 2001; 31: 261–266.
51. Barnett A, Smith B, Lord SR et al. Community-based group exercise improves balance and reduces falls in at-risk older people: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2003; 32: 407–414.
52. Lynn SG, Sinaki M, Westerlind KC. Balance Characteristics of persons with osteoporosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997; 78: 273–277.
53. Sinaki M, Itoi E, Whaner HW et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a positive 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone*. 2002; 30: 836–841.
54. Reinsch S, Mac Rae P, Lachenbruch PA et al. Attempts to prevent falls and injury: a prospective community study. *Gerontologist*. 1992; 32: 450–456.
55. Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2003; 14: 773–779.
56. Malmros B, Mortensen L, Jensen MB et al. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1998; 8: 215–221.
57. Sinaki M, Lynn SG. Reducing the risk of falls through proprioceptive dynamic posture training in osteoporotic women with kyphotic posturing: a randomized pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002; 81: 241–246.
58. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ*. 2006; 332: 571–574.
59. Sawka AM, Boulos P, Beattie K et al. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2005; March 8.
60. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD001255.
61. Chan DK, Hillier G, Coore M et al. Effectiveness and acceptability of a newly designed hip protector: a pilot study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2000; 30: 25–34.
62. Honkanen LA, Schachman BR, Mushlin AL et al. A Cost-benefit analysis of external hip protectors in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 190–197.
63. Van Schoor NM, de Bruyne MC, van der Roer et al. Cost-effectiveness of hip protectors in frail institutionalized elderly. *Osteoporos Int*. 2004; 15: 964–969.
64. Kerr D, Morton A, Dick I et al. Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. *J Bone Miner Res*. 1996; 11: 218–225.
65. Bonaiuti D, Arioli G, Diana G et al. Simfer Rehabilitation treatment guidelines in postmenopausal and senile osteoporosis. *Eura Medicophys*. 2005; 41: 315–337.

66. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (3): CD000333.
67. Pruitt LA, Traffic DR, Marcus R. Effects of a one-year high-intensity versus low-intensity resistance training program on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res*. 1995; 10: 1788–1795.
68. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1994; 272: 1909–1914.
69. Mayoux-Benhamou MA, Bagheri F, Roux C et al. Effect of psoas training on postmenopausal lumbar bone loss: a 3-year follow-up study. *Calcif Tissue Int*. 1997; 60: 348–353.
70. Sinaki M, Wahner HW, Offord KP et al. Efficacy of nonloading exercises in prevention of vertebral bone loss in postmenopausal women: a controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 1989; 64: 762–769.
71. Hatori M, Hasegawa A, Adachi H et al. The effects of walking at the anaerobic threshold level on vertebral bone loss in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 1993; 52: 411–414.
72. Martin D, Notelovitz M. Effects of aerobic training on bone mineral density of postmenopausal women. *J Bone Mineral Res*. 1993; 8: 931–936.
73. Ebrahim S, Thompson PW, Baskaran V et al. Randomized placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Age Ageing*. 1997; 26: 253–260.
74. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2002; 288: 2300–2306.
75. Coupland CA, Cliffe SJ, Bassey EJ et al. Habitual physical activity and bone mineral density in postmenopausal women in England. *Int J Epidemiol*. 1999; 28: 241–246.
76. Krall EA, Dawson-Hughes B. Walking in related to bone density and rates of bone loss. *Am J Med*. 1994; 96: 20–26.
77. Zylstra S, Hopkins A, Eric M et al. Effect of physical Activity on lumbar spine and femoral neck bone densities. *Int J Sports Med*. 1989; 10: 181–186.
78. Warden SJ, Fuchs RK, Turner CH. Steps for targeting exercise towards the skeleton to increase bone strength. *Eura Med Phys*. 2004; 40: 223–232.
79. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am*. 1984; 66: 397–402.
80. Turner CH, Robling AG. Designing exercise regimens to increase bone strength. *Exerc Sport Sci Rev*. 2003; 31: 45–50.
81. Patwardhan AG, Li SP, Gavin T et al. Orthotic stabilization of thoracolumbar injuries. A biomechanical analysis of the Jewett hyperextension orthosis. *Spine*. 1990; 15: 654–661.
82. Schroeder S, Rossel H, Ziehe P et al. Bracing and supporting of the lumbar spine. *Prosthet Orthot Int*. 1982; 6: 139–146.
83. Frost HM. Managing the skeletal pain and disability of osteoporosis. *Orthop Clin North Am*. 1972; 3: 561–570.
84. Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med*. 1997; 103 (2A): 30S–42S.
85. Wilner SW. Test instrument for predicting the effect of rigid braces in cases with low back pain. *Prosthet Orthot Int*. 1990; 14: 22–26.
86. Wilner S. Effect of a rigid brace on back pain. *Acta Orthop Scand*. 1985; 56: 40–42.
87. Van Poppel MNM, de Looze MP, Koes BW et al. Mechanisms of action of lumbar supports: a systematic review. *Spine*. 2000; 25: 2103–2113.
88. Monticone M, Barbarino A, Garri R et al. Dynamic orthosis and spinal segmental stabilization exercises in ruptured lumbar disc. Controlled randomized trial. *Proceedings of the II ISPRM World Congress: Reflection on Advances in Rehabilitation and Future Challenges, Prague*. 2003; May 18–22, D519C0335 407–410.
89. Perry J. The use of external support in the treatment of low back pain. *J Bone Joint Surg*. 1970; 52A: 1440–1442.
90. Buchalter D, Kahanovitz N, Viola K et al. Threedimensional spinal motion measurements. Part 2: a noninvasive assessment of lumbar brace immobilization of the spine. *K Spinal Disord*. 1998; 1: 284–286.
91. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004; 83: 177–186.
92. Lantz SA, Schultz AB. Lumbar spine orthosis wearing II. Effect on trunk muscle myoelectric activity. *Spine*. 1986; 11: 838–842.
93. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research group. *N Engl J Med*. 1995; 332: 767–773.
94. Nevitt MC, Cummings RS. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The study of osteoporotic fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41: 1226–1234.
95. Geusens P, Autier P, Boonen S et al. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Arch Phys Rehabil*. 2002; 83: 903–906.
96. Lord SR, Castell S, Corcoran J et al. The effect of group exercise on physical functioning and falls in frail older people living in retirement villages: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 52: 1685–1692.
97. Hauer K, Robst B, Rutschle K et al. Exercise training for rehabilitation and secondary prevention of falls in geriatric patients with history of injurious falls. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49: 10–20.
98. Tinetti ME. Clinical practise. Preventing falls in elderly persons. *N Eng J Med*. 2003; 348: 42–49.
99. Karlsson M. Does exercise reduce the burden of fractures? A review. *Acta Orthop Scand*. 2002; 73: 691–705.
100. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM et al. Psychotropic medication withdrawal and home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 1999; 47: 850–853.
101. Robertson MC, Gardner MM, Devlin N et al. Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise programme to prevent falls. Controlled trial multiple centres. *BMJ*. 2001; 322: 701–714.
102. Day L, Fildes B, Gordon I et al. Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *BMJ*. 2002; 325: 128.

8.1. Antiresorbtīvie medikamenti – bisfosfonāti

1. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med*. 2002; 2 (6): 571–577.
2. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. 3rd ed. New York: Parthenon Publishing Group, 1997.
3. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006; 38 (5): 617–627.
4. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1068: 367–401.
5. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetics and pharmacodynamic profile, and clinical application of nitrogen containing bisphosphonates. *J Dent Res*. 2007; 86 (11): 1022–1033.
6. Van Beek E, Pieterman E, Cohen L et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 264 (1): 108–111.
7. Kim YH, Kim G, Baek J. Inhibitory action of bisphosphonates on bone resorption does not involve the regulation of RANKL and OPG expression. *Exp Mol Med*. 2002; 34 (2): 145–151.

8. Al I, Rojas J, Greig IR et al. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. *Calcif Tissue Int.* 2008; 82 (3): 191–201.
9. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1437–1443.
10. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. *Lancet.* 1996; 348: 1535–1541.
11. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1189–1199.
12. Orwoll E, Ettinger M., Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000; 343: 604–610.
13. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. *JAMA.* 1999; 282: 1344–1352.
14. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004; 74: 129–135.
15. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 83–91.
16. Miller PD, McClung MR, Macovei L et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20 (8): 1315–1322.
17. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1241–1249.
18. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1800–1809.
19. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1809–1822.
20. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA et al. Risedronate preserves trabecular architecture and increases bone strength in vertebra of ovariectomized minipigs as measured by three-dimensional micro-computed tomography. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 1139–1147.
21. Siris ES, Simon JA, Barton IP et al. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 681–686.
22. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX); a randomized trial. *JAMA.* 2006; 296: 2927–2938.
23. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004; 75: 462–468.
24. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double blind study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 141–151.
25. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA et al. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fractures. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 637–646.
26. Harris ST, Reginster J, Harley C et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database. *Bone.* 2009; 44: 758–765.
27. Solomon DH, Avorn J, Katz JN et al. Compliance with osteoporosis medicine. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2414–2419.
28. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998; 280: 2077–2082.
29. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 4118–4124.
30. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al (Fosamax International Trial Study Group). Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int.* 1999; 9: 461–468.
31. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al (Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group). Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1437–1443.
32. Actonel [package insert]. Cincinnati, OH: Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc., 2010.
33. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al (Hip Intervention Program Study Group). Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med.* 2001; 344: 333–340.
34. Boniva [package insert]. Nutley, NJ: Roche Therapeutics Inc., 2010.
35. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 237–245.
36. Cranney A, Wells GA, Yetisir E et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 291–297.
37. McClung MR, Wasnich RD, Recker R et al (Oral Ibandronate Study Group). Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 11–18.
38. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 391–401.
39. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1838–1846.
40. Hough, S; National Osteoporosis Foundation of South Africa. Use of generic alendronate in the treatment of osteoporosis. *S Afr Med J.* 2006; 96: 696–697.
41. Hough S. NOFSA statement on generic bisphosphonates. *S Afr Med J.* 2006; 96: 758–760.
42. Ringe JD, Moller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int.* 2009; 30: 213–221.
43. Reclast [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2010.
44. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 1253–1263.
45. Kanis JA, Cooper C, Delmas P et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 399–428.
46. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 503–508.
47. Miller PD, Roux C, Boonen S et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 2105–2115.

48. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int.* 1987; 41: 326–331.
49. Jones SG, Dolan G, Lengyel K, Myers B. Severe increase in creatinine with hypocalcaemia in the lidomide-treated myeloma patients receiving zoledronic acid infusions. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 576–577.
50. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid [letter]. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1676–1678.
51. FDA U. S. Food and Drug Administration. Zoledronic acid for osteoporosis (marketed as Reclast); renal impairment and acute renal failure. *Drug Safety Newsletter.* 2009; 2: 13–15.
52. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 1479–1491.
53. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risk, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67: 35–43.
54. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67: 2–12.
55. Miller RG, Bolognesi M, Worley K et al. Incidence of gastrointestinal events among bisphosphonate patients in an observational setting. *Am J Manag Care.* 2004; 10: S207–S215.
56. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA et al. Comparative gastrointestinal safety of weekly oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 1735–1747.
57. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1761–1771.
58. Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 2556–2561.
59. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ et al. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 1736–1740.
60. Armamento-Villareal R, Napoli N, Diemer K et al. Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. *Calcif Tissue Int.* 2009; 85: 37–44.
61. Odvina CV, Levy S, Rao S et al. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol.* 2010; 72: 161–168.
62. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O et al. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf.* 2009; 32: 775–785.
63. Heckbert SR, Li J, Cummings SR et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 826–831.
64. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009; 32: 219–228.
65. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med.* 2009; 360: 89–90.
66. Abrahamson B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1789–1792.
67. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA.* 2010; 304: 657–663.
68. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. *JAMA.* 2006; 296: 2927–2938.
69. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H et al. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1613–1620.
70. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie L et al. Discontinuation of antiresorptive therapies: a comparison between 1998–2001 and 2002–2004 among osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 887–894.
71. Geusens P. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: determining duration of treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2009; 7: 12–17.
72. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 1988–1996.
73. Recker R, Lips P, Felsenberg D et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 1745–175.
74. Lindsay R, Kendler D, McClung MR et al. Risedronate 35 mg once a week is as effective as 5 mg daily in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (Suppl.): S153.
75. Delmas PD, Benhamou CL, Man Z et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1039–1045.

8.1. Antiresorbtīvie medikamenti – denosumabs

1. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008; 29: 155–192.
2. Amgen Europe B.V. Prolia zāļu apraksts, 2010. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010052679008/anx_79008_lv.pdf.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756–765.
4. Brown JP, Prince RL, Deal C et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 153–161.
5. US Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Medical review of denosumab. 2010; Application no. 125320: 1–710.
6. European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Prolia European public assessment report, 2010.
7. Whyte MP. The Long and the Short of Bone Therapy *N Engl J Med.* 2006; 354: 860–863.
8. US Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. 2009, August 13.
9. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67: 2–12.
10. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149–2157.
11. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006; 354: 821–831.
12. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *J Clin Densitom.* 2008; 11: 351–359.
13. Henry D, von Moos R, Vadhan-Raj S et al. A double-blind, randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Eur J of Cancer Suppl.* 2009; 7: 12.

14. Stopeck A, Body JJ, Fujiwara Y et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. *Eur J of Cancer Suppl*. 2009; 7: 2–3.
15. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361: 745–755.
16. Seeman E, Delmas P, Hanley D et al. Microarchitectural Detioration of Cortical and Trabecular Bone: Differing Effects of Denosumab and Alendronate. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 1886–1894.
17. Dore RK, Cohen SB, Lane NE et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Arth Rheum Dis*. 2010; 69: 872–875.
18. Cohen SB, Dore RK, Lane NE et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1299–1309.

8.1. Antiresorbtīvie medikamenti – HAT

1. Klīniski praktiskās rekomendācijas progesterīnu lietošanai ginekoloģijā un dzemdniecībā. Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija, 2007.
2. Rozenberg S, Vandromme J et al. Osteoporosis prevention with sex hormone replacement therapy. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1994; 39: 262–271.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321–333.
4. Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2008; 61: 227–232.
5. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003; 362: 428–432.
6. Canonico M, Bouaziz E, Carcaillon L et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3082–3087.
7. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; 359: 697–708.
8. Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2008; 61: 227–232.
9. Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G et al. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 4914–4923.
10. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT et al. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 844–852.
11. Hsu CS, Shen WW, Hsueh YM et al. Soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. Effects on plasma lipids, antioxidant enzyme activities and bone density. *J Reprod Med*. 2001; 46: 221–226.
12. Chen YM, Ho SC, Lam SS et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4740–4747.
13. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 65–74.
14. Nikander E, Metsä-Heikkilä M, Ylikorkala O et al. Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with a history of breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1207–1212.

8.1. Antiresorbtīvie medikamenti – SERM

1. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 1751–1761.
2. Siris ES, Harris ST, Eastell R et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 1514–1524.
3. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006; 355: 125–137.
4. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1641–1647.
5. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. (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*. 1999; 282: 637–645.
6. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD et al. (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators.) Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 3609–3617.
7. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD et al. (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators.) Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 3609–3617.
8. Siris ES, Harris ST, Eastell R et al. (Continuing Outcomes Relevant to Evista [CORE] Investigators.) Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 1514–1524.
9. European Public Assessment Report: Conbriza. EPAR summary for the public. EMEA. 2009, May 26.
10. Committee for Medical Products for Human use. Summary of positive opinion for Fablyn. EMEA. 2008, December 18.
11. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD et al. Relief of vasomotor symptoms with the tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2009; 16 (6): 1116–1124.
12. Archer DF, Lewis V, Carr BR et al. Bazedoxifene/conjugated estrogens: incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009; 92 (3): 1039–1044.
13. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R et al. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009; 92(3): 1045–1052.
14. Miller PD, Chines AA, Christiansen C et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo and active controlled study. *J Bone Miner Res*. 2008; 23 (4): 525–535.
15. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3 year randomized, placebo and active controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008; 23 (12): 1923–1924.
16. Chines AA, Zanchetta JR, Genant HK et al. Sustained efficacy of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Results of a 5 year randomized, placebo controlled study. *Osteoporosis Int*. 2010; 21.
17. Christiansen C, Chestnut CHIII, Adachi JD et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double blind placebo and active controlled phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskeletal Disorder*. 2010; 11: 130–140.

18. De Villiers TJ, Chines AA, Placios S et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: result of a 5 year, randomized, placebo controlled phase 3 trial. *Osteoporosis Int.* 2011; 22 (2): 567–576.
19. Palacios S. Third generation SERMs: Anything new? *Maturitas.* 2010; 67 (2): 101–102.
20. Palacios S. Bazedoxifene acetate for the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs of today.* 2011; 47: (3) 187–195.
21. S. R. Cummings, K. Ernsund, P. D. Delmas et al. Lasofoxifene in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *NEJM.* 2010; 362: 686–696.
22. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3609–3617.
23. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A et al. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a metaanalysis. *Osteoporosis Int.* 2006; 17: 313–316.
24. Delmas PD, Genant HK, Crans GG et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone.* 2003; 33 (4): 522–532.

8.2. Anabolas darbības paratireoīdie hormoni

1. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1434–1441.
2. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 326–339.
3. O. Ström, F. Borgström, John A. Kanis et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. *Arch Osteoporos.* 2011; DOI 10.1007/s11657-011-0060-1.
4. Glover SJ, Eastell R, McCloskey EV et al. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy. *Bone.* 2009; 45: 1053–1058.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal TA161. <http://egap.evidence.nhs.uk/TA161>. 2011, Accessed 24 May.
6. Stevenson M, Davis S (2006) Analyses of the cost-effectiveness of pooled alendronate and risedronate, compared with strontium ranelate, raloxifene, etidronate and teriparatide. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=370643>. 2011, Accessed 24 May.
7. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone (1–84) in increasing bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5212–5220.
8. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 326–339.
9. Bente L. Langdahl, Gerald Rajzbaum, Franz Jakob, Dimitrios Karras, Östen Ljunggren, Willem F. Lems, Astrid Fahrleitner-Pammer, J. Bernard Walsh, Clare Barker and Alexey Kutahov et al. Reduction in Fracture Rate and Back Pain and Increased Quality of Life in Postmenopausal Women Treated with Teriparatide: 18-Month Data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int.* 2009; December; 85 (6): 484–493.
10. Obermayer-Pietsch BM et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 1591–1600.

11. Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 2024–2030.

8.3. Duālas darbības medikaments – stroncija ranelāts

1. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A et al. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract.* 2007; 61: 324–328.
2. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone.* 1996; 18: 517–523.
3. Bonnellye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone.* 2008; 42: 129–138.
4. Mentaverri R, Brazier M, Kamel S, Fardellone P. Potential Anti-catabolic and Anabolic Properties of Strontium Ranelate. *Curr Mol Pharmacol.* 2011; Jun 25.
5. Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone.* 2006; Feb; 38 (2 Suppl. 1): S10–14.
6. Rizzoli R et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2010; 30 (10): 1341–1348.
7. Rizzoli R et al. Microarchitecture in focus. *Osteoporosis Int.* 2010; 21 (S1): S28.
8. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 459–468.
9. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2816–2822.
10. Reginster JY, Spector T, Badurski J. A short-term run-in study can significantly contribute to increasing the quality of long-term osteoporosis trials. The strontium ranelate phase III program. *Osteoporosis Int.* 2002; 13: S30.
11. Reginster JY et al. *Osteoporosis Int.* 2011; 22 (Suppl. 1): S110–S111.
12. Bruyère O et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (3): 335–339.
13. Roux C, et al. *J Bone Miner Res.* 2010; 25 (2): 362–368.
14. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 433–438.
15. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60 (5): 267–272.
16. Seeman E, Vellas B, Benhamou C et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1113–1120.
17. Alexandersen P et al. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women. *Bone.* 2007; 40 (1): 218–222.
18. Roux C et al. Prospective assessment of thoracic kyphosis in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010; 25 (2): 362–368.
19. Arlot ME et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res.* 2007; 22 (10): 1502–1509.
20. Busse B et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater.* 2010; 6 (12): 4513–4521.

21. Rizzoli R et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2010; 30 (10): 1341–1348.
22. Marie P et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69 (3):121–129.
23. Brennan TC et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol.* 2009; 157 (7): 1291–1300.
24. Bréart G et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (7): 1181–1187.

8.4. Kombinēta un secīga osteoporoze medikamentu lietošana

1. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289: 2525–2533.
2. Johnell O, Scheele WH, Lu Y et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 985–992.
3. Alexandra Papaioannou, Suzanne Morin, Angela M. Cheung et al. For the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010; November 23, 182 (17): 1864–1873.
4. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebocontrolled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2762–2767.
5. Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56: 565–569.
6. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al (PaTH Study Investigators). The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1207–1215.
7. Watts NB, Harris ST, Genant HK et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990; 323: 73–79.
8. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [(1-34)rhPTH] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 503–511.
9. Felicia Cosman, Robert A. Wermers, Christopher Recknor et al. Effects of Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis on Prior Alendronate or Raloxifene: Differences between Stopping and Continuing the Antiresorptive Agent. *Clin Endocrinol Metab.* 2009; October, 94 (10): 3772–3780.
10. Cosman F, Wermers RA, Recknor C et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3772–3780.

9. Glikokortikosteroīdu izraisīta osteoporoze

1. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 1319–1328.
2. Angeli A, Guglielmi G, Dovic A et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006; 39: 253–259.

3. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Rosen C, ed. *The ASBMR primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 7th ed. Washington, DC: ASBMR. 2008: 267–272.
4. Adler RA, Curtis JR, Saag K, Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelsen DA, Rosen CJ, eds. *Osteoporosis.* 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier-Academic Press. 2008: 1135–1166.
5. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner.* 1990; 8: 39–51.
6. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3224–3229.
7. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 323–328.
8. Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1671–1677.
9. Thompson JM, Modin GW, Arnaud CD, Lane NE. Not all postmenopausal women on chronic steroid and estrogen treatment are osteoporotic: predictors of bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 1997; 61: 377–381.
10. Russcher H, Smit P, van den Akker ELT et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5804–5810.
11. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE et al. Osteoblastic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 979–986.
12. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled glucocorticoids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 581–588.
13. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ et al. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2485–2494.
14. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998; 102: 274–282.
15. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LJ et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* 2004; 145: 1835–1841.
16. Weinstein RS, Wan C, Liu Q et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell.* 2010; 9: 147–161.
17. Seeman E, Delmas PD. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2250–2261.
18. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology.* 2006; 147: 5592–5599.
19. Weinstein RS, Jia D, Powers CC et al. The skeletal effects of glucocorticoid excess override those of orchidectomy in mice. *Endocrinology.* 2004; 145: 1980–1987.
20. Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD et al. Corticosteroid-induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 801–806.
21. Tauchmanová L, Pivonello R, Di Somma C et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1779–1784.
22. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a reexamination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4033–4041.
23. Mankin HF. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med.* 1992; 326: 1473–1479.

24. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 1515–1526.
25. National osteoporosis foundation's clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2009.
26. Bone and Tooth Society of Great Britain. Guidelines on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. London: Royal College of Physicians, 2003.
27. Devogelaer J-P, Goemaere S, Boonen S et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 8–19.
28. Calder JDF, Buttery L, Revell PA, Pearse M, Polak JM. Apoptosis – a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. 2004; 86-B: 1209–1213.
29. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2907–2912.
30. Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 1253–1263.
31. Miller PD. Safety of parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2008; 6: 12–16.
32. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 202–211.
33. Reid DM, Hughes RA, Laan RF et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2000; 15: 1006–1013.
34. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest*. 1999; 104: 1363–1374.
35. Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and longterm oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med*. 2009; 360: 53–62.
36. Weinstein RS, Chen JR, Powers CC et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest*. 2002; 109: 1041–1048.
37. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1437–1443.
38. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000; 343: 604–610.
39. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient. 4th ed. San Diego, CA: Academic Press. 2000: 42.
40. Emkey R, Delmas PD, Goemaere S et al. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 1102–1108.
41. Lai K-A, Shen W-J, Yang C-Y et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis: a randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87: 2155–2159.
42. Agarwala S, Shah S, Joshi VR. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91: 1013–1018.
43. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007; 22: 1479–1491.
44. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1761–1771.
45. Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2028–2039.
46. Weinstein RS, Jilka RJ, Roberson PK, Manolagas SC. Intermittent parathyroid hormone administration counteracts the adverse effects of glucocorticoids on osteoblast and osteocyte viability, bone formation, and strength in mice. *Endocrinology*. 2010; 151: 2641–2649.
47. Devogelaer J-P, Adler RA, Recknor C et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol*. 2010; 37: 141–148.
48. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361: 756–765. [Erratum, *N Engl J Med*. 2009; 361: 1914.]
49. Dore RK, Cohen SB, Lane NE et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 872–875.
50. Syed MI, Patel NA, Jan S, Shaikh A, Grunden B, Morar K. Symptomatic refractures after vertebroplasty in patients with steroid-induced osteoporosis. *AJNR, Am J Neuroradiol*. 2006; 27: 1938–1943.
51. Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2028–2039.
52. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 3346–3355.
53. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 893–899.
54. Saag KG. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *South Med J*. 2004; 97: 555–558.
55. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6: 82–88.
56. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 777.
57. Vries F, Bracke M, Leufkens HG et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 208–214.
58. Kanis JA, Borgstrom F, Laet C et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 581–589.
59. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2): CD007146.
60. Ringe J, Dorst A, Farahmand P. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with strontium ranelate: a 2-year observational, controlled study versus risedronate (abstract). *Osteoporos Int*. 2009; 20 (Suppl. 1): S72.
61. Sun P, Cai DH, Li QN et al. Effects of alendronate and strontium ranelate on cancellous and cortical bone mass in glucocorticoid-treated adult rats. *Calcif Tissue Int*. 2010; 86: 495–501.
62. Yao W, Cheng Z, Busse C et al. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: a longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1674–1686.
63. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 1173–1177.
64. Crawford BA, Liu PY, Kean MT et al. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3167–3176.

65. Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppert M et al. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1427–1437.
66. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD000952.
67. Bianchi ML. Glucocorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. *Calcif Tissue Int.* 2002; 70: 384–390.
68. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet.* 2000; 355: 1399–1403.
69. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 581–588.
70. Debby den Uyl, Irene E. M. Bultink, Willem F. Lems. Advances in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13: 233–240.
71. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or alium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370: 657–666.
72. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1, 25(OH)2D measurements. *J Bone Miner Res.* 2009; 22: 1668–1671.
73. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000; 67: 277–285.
74. Cohen S, Levy RM, Keller M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2309–2318.
75. Reid DM, Hughes RA, Laan RF et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study.* *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 1006–1013.
76. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group.* *N Engl J Med.* 1998; 339: 292–299.
77. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1705–1714.
78. Kenneth G. Saag, Elizabeth Shane, Steven Boonen et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2028–2039.
79. Mok CC, Ying KY, To CH, Ho LY, Yu KL, Lee HK, Ma KM. Raloxifene for prevention of glucocorticoid induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011; May; 70 (5): 778–78
5. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res.* 1998; 13: 1915–1923.
6. Melton LJ III, Orwoll ES, Wasnich RD. Does bone density predict fractures comparably in men and women? *Osteoporos Int.* 2001; 12: 707–709.
7. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE et al. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1550–1556.
8. Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1185–1194.
9. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Diagnosis of osteoporosis and fracture threshold in men. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69: 218–221.
10. Orwoll E. Assessing bone density in men. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 1867–1870.
11. Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 153–157.
12. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J et al. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS Study. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 1883–1894.
13. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P et al. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *Br Med J.* 1993; 307: 1111–1115.
14. DeLaet CED, van Hout BA, Burger H, Hoffman A, Pols HAP. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *Brit Med J.* 1997; 315: 221–225.
15. DeLaet CEDH, Van Hout BA, Burger H et al. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 1998; 13: 1587–1593.
16. Wasnich RD, Davis JW, Ross PD. Spine fracture risk is predicted by non spine fractures. *Osteoporos Int.* 1994; 4: 1–5.
17. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Risk of hip fracture according to World Health Organization criteria for osteoporosis and osteopenia. *Bone.* 2000; 27: 585–590.
18. Currey JD. *Bones: structure and mechanics.* Princeton University Press, Princeton, 2002; 1–380.
19. Parfitt AM. Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: Implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds). *Osteoporosis.* Academic, San Diego, 2008; 71–89.
20. Seeman E, Delmas PD. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2250–2261.
21. Lips P, Courpron P, Meunier PJ. Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest: changes with age. *Calcif Tissue Res.* 1978; 26: 13–17.
22. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 1614–1621.
23. Smith MR, Goode M, Zietman AL et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Oncol.* 2004; 22: 2546–2563.
24. Balena R, Shih M-S, Parfitt AM. Bone resorption and formation on the periosteal envelope of the ilium: a histomorphometric study in healthy women. *J Bone Miner Res.* 1992; 7: 1475–1482.
25. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop Relat Res.* 1987; 215: 260–271.
26. Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Bohte A et al. Intracortical remodeling and porosity: rational targets for fracture prevention. *Lancet.* 2010; 375: 1729–1736.

10. Osteoporoze vīriešiem

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. WHO, Geneva, 1994.
2. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 17–1141.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008; 42: 467–475.
4. Kanis JA, Glüer CC, for the Committee of Scientific Advisor International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 192–202.

27. Burghardt AJ, Buie HR, Laib A et al. Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone*. 2010; 47: 519–528.
28. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Ramachandran S LTM, Majumdar S. Age- and gender related differences in the geometric properties and biomechanical significance of intracortical porosity in the distal radius and tibia. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 983–993.
29. Bass S, Delmas PD, Pearce G et al. The differing tempo of growth in bone size, mass and density in girls is region-specific. *J Clin Invest*. 1999; 104: 795–804.
30. Duan Y, Wang XF, Evans A, Seeman E. Structural and biomechanical basis of racial and sex differences in vertebral fragility in Chinese and Caucasians. *Bone*. 2005; 36: 987–998.
31. Riggs BL, Melton LJ III, Robb RA et al. A populationbased study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 1945–1954.
32. Seeman E. Periosteal bone formation – a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med*. 2003; 349: 320–323.
33. Ural A, Vashishth D. Interactions between microstructural and geometrical adaptation in human cortical bone. *J Orthop Res*. 2006; 24: 1489–1498.
34. Nalla RK, Kruzic JJ, Kinney JH et al. Role of microstructure in the aging-related deterioration of the toughness of human cortical bone. *Mater Sci Eng, C* 2010; 26:1251–1260.
35. Yeni YN, Brown CU, Wang Z, Norman TL. The influence of bone morphology on fracture toughness of the human femur and tibia. *Bone*. 1997; 21: 453–459.
36. Currey JD. The effect of porosity and mineral content on the Young's modulus of elasticity of compact bone. *J Biomech*. 1988; 21: 131–139.
37. Ciarelli TE, Fyhrie DP, Parfitt AM. Effects of vertebral bone fragility and bone formation rate on the mineralization levels of cancellous bone from white females. *Bone*. 2003; 32: 311–15.
38. Qiu S, Rao DS, Fyhrie DP, Palnitkar S, Parfitt AM. The morphological association between microcracks and osteocyte lacunae in human cortical bone. *Bone*. 2005; 37: 10–15.
39. Zebaze R, Seeman E, Ghasem-Zadeh A et al. Analysis system and method. Australian Provisional Patent No. 2009904407. 2010.
40. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2010; 21: 195–214.
41. Tang SY, Zeenath U, Vashishth D. Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone*. 2007; 40: 1144–1151.
42. Duan Y, Seeman E, Turner CH. The biomechanical basis of vertebral body fragility in men and women. *J Bone Miner Res*. 2001; 16: 2276–2283.
43. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000; 343: 604–610.
44. Ho YV, Frauman AG, Thomson W, Seeman E. Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 98–101.
45. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3069–3076.
46. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med*. 2001; 344: 1434–1441.
47. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 9–17.
48. Gonnell S, Cepoliano C, Montagnani A et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int*. 2003; 73: 133–159.
49. Drake WM, Kendler DL, Rosen CJ, Orwoll ES. An investigation of the predictors of bone mineral density and response to therapy with alendronate in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 5759–5765.
50. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R et al. Weekly oral alendronic acid in male osteoporosis. *Clin Drug Invest*. 2004; 24: 333–341.
51. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res*. 2009; 24: 719–725.
52. Ringe JD, Farahmand P, Faber K, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int*. 2009; 29: 311–315.
53. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 2239–2250.
54. Orwoll ES, Binkley NC, Lweicki EM et al. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone*. 2010; 46: 970–976.
55. Boonen S, Kaufman JM, Reginster J-Y et al. Antifracture efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid 5 mg in men with osteoporosis: a prospective, randomised, controlled trial. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (Suppl. 1): S180.
56. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361: 745–755.
57. World Health Organization. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. WHO, Geneva, 1998.
58. Lang T, Cauley JA, Tylavsky F, Bauer D CS, Harris TB. Computed tomographic measurements of thigh muscle crosssectional area and attenuation coefficient predict hip fracture: The health, aging, and body composition study. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 513–519.
59. Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC et al. Predictors of nonspine fracture in elderly men: the MrOS study. *J Bone Miner Res*. 2007; 22: 211–219.
60. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995; 332: 767–773.
61. Cawthon PM, Fullman RL, Marshall L et al. Physical performance and risk of hip fractures in older men. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 1037–1044.
62. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010; 153: 815–825.
63. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 424–430.
64. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001; 344: 333–340.
65. De Laet C, Kanis JA, Oden A et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 1330–1338.
66. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA*. 2010; 303: 235–241.
67. Sundquist J, Johnansson S-E, Sundquist K. Levelling off of prevalence of obesity in the adult population of Sweden between 2000/01 and 2004/05. *BMC Public Health* 2010; 10
68. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res*. 2010; 26 (3): 496–502.
69. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE et al. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 615–623.

70. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 2008; 29: 441–464.
71. Peacock M, Koller DL, Lai D, Hui S, Foroud T, Econs MJ. Bone mineral density variation in men is influenced by sex-specific and non sex-specific quantitative trait loci. *Bone*. 2009; 45: 443–448.
72. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ et al. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2266–2274.
73. Rapado A, Hawkins F, Sobrinho L et al. Bone mineral density and androgen levels in elderly males. *Calcif Tissue Int*. 1999; 65: 417–421.
74. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest*. 2000; 106: 1553–1560.
75. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA et al. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 204–210.
76. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3555–3561.
77. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM. Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3075–3081.
78. Lapauw B, Taes Y, Goemaere S et al. Anthropometric and skeletal phenotype in men with idiopathic osteoporosis and their sons is consistent with deficient estrogen action during maturation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4300–4308.
79. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 1443–1450.
80. Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 1552–1560.
81. Riggs BL, Melton LJ. Medical progress series: involutional osteoporosis. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1676–1686.
82. Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes*. 2007; 14: 247–254.
83. Lowe H, Shane E. Osteoporosis associated with illnesses and medications. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds). *Osteoporosis*. Elsevier, San Diego, 2008, 1283–1314.
84. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J et al. Castrated men exhibit bone loss-effect of calcitonin treatment on biochemical indexes of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 69: 523–527.
85. Stoch SA, Parker RA, Chen LP et al. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2787–2791.
86. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC et al. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 3656–3661.
87. Shahinian VB, Kuo Y, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 154–164.
88. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S et al. Androgens and bone. *Endocr Rev*. 2004; 25: 389–425.
89. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1995–2010.
90. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 2386–2390.
91. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3167–3176.
92. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3841–3846.
93. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1038–1042.
94. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 416–424.
95. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005; 26: 833–876.
96. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta analysis. *Clin Endocrinol (oxf)*. 2005; 63: 280–293.
97. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 1966–1972.
98. Amory JK, Watts NB, Easley KA et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 503–510.
99. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2560–2575.
100. Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010; 363: 109–122.
101. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 507–514.
102. Papaioannou A., Kennedy C.C., Cranney A. et al. Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review. *Osteoporosis Int*. 2009; 20: 507–518.
103. Trimpou P, Landin-Wilhelmsen K., Oden A., Rosengren A. and Wilhelmsen L. Male risk factors for hip fracture in a 30-year follow-up study in 7495 men. *Osteoporosis Int*. 2010; 21: 409–416.
104. Robert A. Adler. Osteoporosis in men: insights for the clinician. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2011; 3: 191.
105. J. A. Kanis, G. Bianchi, J. P. Bilezikian et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2011; DOI 10.1007/s00198-011-1632-z.
106. Sato Y, Iwamoto J., Kanoko T. and Satoh K. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1743–1748.
107. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid in reducing clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1799–1809.
108. Kukuljan S, Daly RM, Bass SL et al. Does calcium-vitamin D3 fortified milk enhance the effects of exercise on BMD in older men: an 18 month randomised controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2006; 21: Suppl. 1: S184.
109. Michaelsson K, Olofsson H, Jensevik K et al. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. *PLoS Med*. 2007; 4 (6): e199.
110. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2004; 328: 680.
111. Tinetti ME. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med*. 2003; 348: 42–49.
112. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL & Resnick NM. Effect of once weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146: 416–424.

113. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, Finkelstein JS, Smith MR. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25: 1038–1042.
114. Rosen CJ, Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 957–964.
115. Kaufman J-M, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 510–516.
116. Reid DM, Adami S, DeVogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone mineral density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2001; 69: 242–247.
117. Boonen S, Wenderoth D, Schofield PJ, Cahall D, Orwoll ES. Oral risedronate treatment in men with osteoporosis: study design and baseline characteristics. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: Suppl. 1: S282.
118. Orwoll E.S., Scheele W.H., Paul S., Adami S., Syversen U., Diez-Perez A. et al. The effects of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 9–17.
119. Ringe J.D., Dorst A. and Farahmand R. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung*. 2010; 60 (5): 267–272.
120. Kaufman JM et al. The efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (Suppl.1): S114–S115.
121. Amory J.K., Watts N.B., Easley K.A., Sutton P.R., Anawalt B.D., Matsumoto A.M. et al. Exogenous testosterone or testosterone plus finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 503–510.
122. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 2008; 29 (4): 441–464.
123. Benito M, Vasilis B, Wehrli FW et al. Effects of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 1785–1791.

11. Osteoporozes izraisītu lūzumu ārstēšana un rehabilitācija

1. Boonen S, Wahl DA, Nauroy L et al. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty in the management of vertebral compression fractures. *Osteoporos Int*. 2011; July, 1639–1645.
2. Taylor RS, Taylor RJ, Fritzell P. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: a comparative systematic review of efficacy and safety. *Spine*. 2006; 31: 2747–2755.
3. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 1016–1024.
4. Bouza C, López T, Magro A, Navalpotro L, Amate JM. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty in the treatment of vertebral compression fractures: a systematic review. *Eur Spine J*. 2006; 15: 1050–1067.
5. O. Ström, F. Borgström, John A. Kanis et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011; DOI 10.1007/s11657-011-0060-1.
6. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009; 361: 557–568.

7. Kallmes DF, Cornstock BA, Heagerty PJ et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med*. 2009; 361: 569–579.
8. The treatment of symptomatic osteoporotic spinal compression fractures guideline and evidence report. Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors. 2010, September 24.
9. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty in the management of vertebral compression fractures. IOF CSA Fracture Working Group, 2010.
10. Anselmetti GC, Muto M, Guglielmi G, Masala S. Percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. *Radiol Clin North Am*. 2010; 48: 641–649.
11. Röllinghoff M, Zarghooni K, Dargel J et al. The present role of vertebroplasty and kyphoplasty in the treatment of fresh vertebral compression fractures. *Minerva Chir*. 2010; 65: 429–437.
12. Oden A et al. Lifetime risk of hip fracture is underestimated. *Osteoporosis International*. 1998; 8: 599–603.
13. Chrischilles EA et al. A model of lifetime osteoporosis impact. *Archives of Internal Medicine*. 1991; 151: 2026–2032.
14. Kanis JA et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1997; 7: 390–406.
15. Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone*. 1992; 13 (Suppl. 1): S7–S15.
16. Poór G, Jacobsen SJ, Melton LJ III. Mortality following hip fracture. In: Vellas BJ, Albaredo JL, Garry PJ, eds. *Facts and research in gerontology*. Paris, Serdi. 1994; 91–169.
17. Chrischilles E, Shireman T, Wallace R. Cost and health effects of osteoporosis fractures. *Bone*. 1994; 15: 377–386.
18. Prevention and management of osteoporosis. WHO Technical Report Series 921. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization, Geneva: 2003.
19. Melton LJ III. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ III, eds. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1999: 225–247.
20. Bone Health and Osteoporosis. A Report of the Surgeon General. A Report of the Surgeon General. Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004.
21. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int*. 1998; 8 (6): 599–603.
22. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ. 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*. 1997; Jan 12, (1): 24–35.
23. Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, Palmer CR, Hyder A, Laxton CE, Parker MJ, Payne BV, Rushton N. Differences in mortality after fracture of hip: The East Anglian audit. *BMJ*. 1995; Apr 8, 310 (6984): 904–908.
24. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1799–1809.
25. T. P Ip, J. Leung, A. W. C. Kung. Management of osteoporosis in patients hospitalized for hip fractures. *Osteoporos Int*. 2010; 21 (Suppl. 4): S605–S614.
26. Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, Westmore M, Sato M, Millak BH, Einhorn TA. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1–34). *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87: 731–741.
27. Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K et al. Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dosed human parathyroid hormone (1–34). *J Bone Miner Res*. 2002; 17: 2038–2047.

28. Andréassen TT, Ejersted C, Oxlund H. Intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 960-968.
29. Li YF, Luo E, Feng G, Zhu S S, Li J H, Hu J. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats. *Osteoporos Int.* 2009; doi: 10.1007/s00198-009-1140-1146.
30. Habermann B, Kalchitsas K, Olender G, Augat P, Kurth A. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86: 82-89.
31. Parker MJ. Evidence based case report: managing an elderly patient with a fractured femur. *BMJ.* 2000; 320 (7227): 102-103.
32. McKenzie PJ. In: Loach AB, editor. *Orthopaedic anaesthesia*. London: Edward Arnold. 1994; 159-167.
33. Handoll HHG, Sherrington C. Mobilisation strategies after hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1): CD001704.
34. Lamb SE, Oldham JA, Morse RE, Evans JG. Neuromuscular stimulation of the quadriceps muscle after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83: 1087-1092.
35. Lauridsen UB, de la Cour BB, Gottschalck L, Svensson BH. Intensive physical therapy after hip fracture. A randomised clinical trial. *Dan Med Bull.* 2002; 49: 70-72.
36. Sherrington C, Lord SR, Herbert RD. A randomised trial of weight-bearing versus non-weight-bearing exercise for improving physical ability in inpatients after hip fracture. *Aust J Physiother.* 2003; 49: 15-22.
37. Hauer K, Specht N, Schuler M, et al. Intensive physical training in geriatric patients after severe falls and hip surgery. *Age Ageing.* 2002; 31: 49-57.
38. Oldmeadow LB, Edwards ER, Kimmel LA et al. No rest for the wounded: early ambulation after hip surgery accelerates recovery. *ANZ J Surg.* 2006; 76: 607-611. 39. Mendelsohn ME, Overend TJ, Connelly DM, Petrella RJ. Improvement in aerobic fitness during rehabilitation after hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89: 609-617.
40. Sherrington C, Lord SR, Herbert RD. A randomized controlled trial of weight-bearing versus non-weight-bearing exercise for improving physical ability after usual care for hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85: 710-716.
41. Cameron ID, Handoll HHG, Finnegan TP et al. Co-ordinated multidisciplinary approaches for inpatient rehabilitation of older patients with proximal femoral fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (3): CD000106.
42. Cameron ID. Coordinated multidisciplinary rehabilitation after hip fracture. *Disabil Rehabil.* 2005; 27: 1081-1090.
43. Vidan M, Serra JA, Moreno C et al. Efficacy of a comprehensive geriatric intervention in older patients hospitalized for hip fracture: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 1476-1482.
44. Naglie G, Tansey C, Kirkland JL et al. Interdisciplinary inpatient care for elderly people with hip fracture: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2002; 167: 25-32.
45. Crotty M, Whitehead CH, Gray S, Finucane PM. Early discharge and home rehabilitation after hip fracture achieves functional improvements: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2002; 16: 406-413.
46. Kuisma R. A randomized, controlled comparison of home versus institutional rehabilitation of patients with hip fracture. *Clin Rehabil.* 2002; 16: 553-561.
47. Tsao JY, Leu WS, Chen YT, Yang RS. Effects on function and quality of life of postoperative home-based physical therapy for patients with hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86: 1953-1957.
48. Crotty M, Whitehead C, Miller M, Gray S. Patient and caregiver outcomes 12 months after home-based therapy for hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84: 1237-1239.
49. Hagsten B, Svensson O, Gardulf A. Health-related quality of life and self-reported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial. *Acta Orthop.* 2006; 77: 114-119.
50. Di Monaco M, Vallero F, De Toma E et al. A single home visit by an occupational therapist reduces the risk of falling after hip fracture in elderly women: a quasi-randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2008; 40: 446-450.
51. Shyu YI, Liang J, Wu CC et al. A pilot investigation of the short-term effects of an interdisciplinary intervention program on elderly patients with hip fracture in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 811-818.
52. Huang TT, Liang SH. A randomized clinical trial of the effectiveness of a discharge planning intervention in hospitalized elders with hip fracture due to falling. *J Clin Nurs.* 2005; 14: 1193-1201.
53. Huusko TM, Karppi P, Avikainen V et al. Intensive geriatric rehabilitation of hip fracture patients: a randomized, controlled trial. *Acta Orthop Scand.* 2002; 73: 425-431.
54. Krichbaum K. GAPN postacute care coordination improves hip fracture outcomes. *West J Nurs Res.* 2007; 29: 523-544.
55. Ruchlin HS, Elkin EB, Allegrante JP. The economic impact of a multifactorial intervention to improve postoperative rehabilitation of hip fracture patients. *Arthritis Rheum.* 2001; 45: 446-452.
56. Binder EF, Brown M, Sinacore DR et al. Effects of extended outpatient rehabilitation after hip fracture: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292: 837-846.

13. PIELIKUMI

1. pielikums

Medicīnisko tehnoloģiju saraksts

Klīniskajās vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto, ārstniecībā izmantojamo medicīnisko tehnoloģiju datu bāzē reģistrēto medicīnisko tehnoloģiju saraksts

atbilstoši Ministru kabineta 2005. gada
31. maija noteikumu Nr. 386
«Noteikumi par medicīnas pakalpojumiem
un ar medicīnu saistītiem pakalpojumiem,
kas nepieciešami, lai nodrošinātu medicīnas
pakalpojumu sniegšanu, kurus neapliek
ar pievienotās vērtības nodokli»
medicīnas pakalpojumu grupām

1. Vispārējās medicīniskās manipulācijas

Latvijā apstiprinātās vispārējo manipulāciju tehnoloģijas

1. Asins ņemšana no pirksta (pēdas).
2. Asins ņemšana ar vēnas punkcijas palīdzību.
3. Asins ņemšana ar artērijas punkcijas palīdzību.
4. Injekcija ādā, zemādā, zem gļotādas, muskulī:
5. Injekcija vēnā:
 - 5.1. medikamentu ievadīšana nabas vēnā.
6. Injekcija artērijā:
 - 6.1. medikamentu ievadīšana artērijā.
7. Injekcija locītavā vai periartikulāri.
8. Medikamentu infūzija ādā, gļotādā.
10. Medikamentu infūzija vēnā:
 - 10.1. infūzijas uzlikšana ar intravenozo kanīli;
 - 10.2. *v.subclavia* vai *v.jugularis* punkcija infūzijas nodrošinājumam (rentgena kontrole), pārbaude ar kontrastvielas ievadi i/v katetrā;
 - 10.3. mehāniskas infūzijas ierīces (perfuzora) izmantošana.
11. Punkcijas:
 - 11.1. elkoņa locītavas punkcija;
 - 11.2. ceļa locītavas punkcija;
 - 11.3. pleca locītavas punkcija;
 - 11.4. gūžas locītavas punkcija;
 - 11.5. limfmezgla punkcija;
 - 11.14. vairogdziedzera punkcija;
 - 11.15. vēdera dobuma punkcija;
 - 11.16. pleiras telpas punkcija;
 - 11.18. kaulu smadzeņu punkcija;
 - 11.19. piena dziedzera punkcija;
 - 11.24. sēklinieku punkcija;

- 11.25. hidrocefāles punkcija;
- 11.26. lumbālpunkcija.
- 12. Vēnas kateterizācija.
- 13. Artērijas kateterizācija.
- 14. Maģistrālo vēnu (*v. subclavia*, *v. jugularis*, *v. femoralis*) punkcijas kateterizācija.
- 15. Maģistrālo artēriju punkcijas kateterizācija.
- 20. Operācijas brūces sašūšana.
- 21. Pēcoperācijas brūces diegu noņemšana.
- 22. Audu biopsija.
- 23. Onkocitoloģiskās iztriepes paņemšana.

3. Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskās tehnoloģijas

- 1.1. Imūnoķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:
La/IK 001; La/IK 007; La/IK 008; La/IK 010; La/IK 012; La/IK 028; La/IK 032;
La/IK 037; La/IK 134; La/IK 137; La/IK 153; La/IK 154; La/IK 155; La/IK 156;
La/IK 166; La/IK 185; La/IK 189; La/IK 190; La/IK 198; La/IK 204;
La/IK 324–La/IK 342; La/IK 380; La/IK 383; La/IK 392; La/IK 403;
La/IK 409; La/IK 413; La/IK 417; La/IK 428; La/IK 438; La/IK 446;
La/IK 499; La/IK 577(MT 09-016); La/IK 578(MT 08-017);
La/IK 580(MT 08-022); La/IK 581(MT 08-030).
- 1.2. Imūnoķīmiskās izoseroloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:
La/IIS 079.
- 1.4. Ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:
La/Kim 001; La/Kim 007–La/Kim 010; La/Kim 022–La/Kim 030; La/Kim 041;
La/Kim 043–La/Kim 045; La/Kim 053–La/Kim 063; La/Kim 066–La/Kim 069;
La/Kim 080–La/Kim 085; La/Kim 100–La/Kim 116; La/Kim 124–La/Kim 125;
La/Kim 158–La/Kim 159; La/Kim 179–La/Kim 183; La/Kim 197–La/Kim 202;
La/Kim 206–La/Kim 208; La/Kim 211–La/Kim 212; La/Kim 217–La/Kim 220;
La/Kim 227; La/Kim 245(MT 08-027)–La/Kim 249(MT 08-032);
La/Kim 251(MT08-034); La/Kim 259(MT 08-043).
- 1.5. Fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:
La/FiK 022–La/FiK 026; La/FiK 036; La/FiK 049–La/FiK 051;
La/FiK 053–La/FiK 057; La/FiK 090–La/FiK 093; La/FiK 099.
- 1.11. Citoģenētiskās laboratoriskās tehnoloģijas:
La/Cge 001; La/Cge 003–La/Cge 006; La/Cge 008; La/Cge 010; La/Cge 011;
La/Cge 014; La/Cge 015; La/Cge 018; La/Cge 021–La/Cge 025.

4. Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi

Radioloģija

1. Ultraskaņas osteodensitometrija.
2. Jostas skriemeļu densitometrija ar DEXA aparātu.
3. Ciskas kaula galviņas densitometrija ar DEXA aparātu.
4. Punkciju izdārīšana ultraskaņas kontrolē.
7. Vēdera sonogrāfija.
8. Endoskopiskā sonogrāfija.
9. Nieru, urīnceļu, prostatas sonogrāfija.
10. Sievietes iegurņa orgānu sonogrāfija.
14. Virspusēji novietotu struktūru ultrasonogrāfija.
16. Augšžokļa un apakšžokļa panorāmuzņēmums.
18. Apakšžokļa rentgenuzņēmums.
19. Galvaskausa uzņēmumi divās plaknēs.
22. Galvaskausa katras daļas uzņēmums.
23. Krūšu kurvja kaulu vai tā daļu uzņēmums.
24. Kaulu diagnostiskā fluorogramma.
25. Ekstremitāšu un to daļu uzņēmums.
26. Plecu joslas vai iegurņa daļas uzņēmums.
27. Iegurņa vispārējais uzņēmums.
28. Mugurkaula daļas uzņēmums.
31. Balsenes, rīkles, trahejas, barības vada augšdaļas uzņēmums.
32. Krūšu dobuma orgānu pārskata uzņēmums.
33. Krūšu dobuma orgānu uzņēmumi divās plaknēs.
34. Krūšu dobuma orgānu daļu uzņēmums (ieskaitot barības vada kontrastēšanu).
35. Krūšu dobuma orgānu caurskate.
39. Vēdera daļas uzņēmums bez kontrastēšanas.
42. Rentgenuzņēmumu izdārīšana ar pārvietojamo rentgenaparāturu.
43. Barības vada kontrastizmeklēšana.
50. Urīntrakta kontrastizmeklēšana ar jonētu kontrastvielu (ekskretorā urogrāfija ar pārskata uzņēmumiem).
51. Urīntrakta kontrastizmeklēšana ar nejonētu kontrastvielu (ekskretorā urogrāfija ar pārskata uzņēmumiem).
56. Dzemdes un/vai olvadu kontrastizmeklēšana, ieskaitot caurskatī.
57. Mammogrāfija (abām krūtīm, katrai 2 projekcijās).
81. Ķermeņa daļas vai orgāna konvencionālā tomogrāfija.
82. Krūšukurvja, vēdera dobuma orgānu, ekstremitāšu, locītavu punkcija datortomogrāfijas kontrolē.
83. Galvas datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
84. Galvas datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
85. Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
86. Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar «bolus» injekciju.
87. Kakla datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
88. Kakla datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
89. Kakla datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
90. Kakla datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar «bolus» injekciju.
91. Krūšu kurvja datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
92. Krūšu kurvja datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
93. Krūšu kurvja datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
94. Krūšu kurvja datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar «bolus» injekciju.
95. Vēdera datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
96. Vēdera datortomogrāfija ar perorālo kontrastvielu.
97. Vēdera datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
98. Vēdera datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
99. Vēdera datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar «bolus» injekciju.
100. Mazā iegurņa datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
101. Mazā iegurņa datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.

102. Mazā iegurņa datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
103. Mazā iegurņa datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar «bolus» injekciju.
104. Mugurkaula datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
105. Mugurkaula datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
106. Mugurkaula datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
107. Ekstremitāšu un locītavu datortomogrāfija bez jonētas kontrasvielas.
108. Ekstremitāšu un locītavu datortomogrāfija ar nejonētu kontrasvielu.
109. Ekstremitāšu un locītavu datortomogrāfija ar jonētu kontrasvielu.
110. Ekstremitāšu un locītavu datortomogrāfija ar nejonētu kontrasvielu ar bolus injekciju.
112. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana bez i/v kontrastēšanas.
113. Magnētiskās rezonanses angiogrāfija.
114. Magnētiskās rezonanses funkcionālie izmeklējumi ar papildus sekvencēm.
115. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana ar i/v kontrastēšanu. (MT 10-006).

Radionuklīdā diagnostika un terapija

10. Statiskā nieru scintigrāfija.
11. Dinamiskā nieru scintigrāfija.
12. Virsnieru scintigrāfija.
13. Skeleta daļas scintigrāfiska izmeklēšana.
14. Visa skeleta scintigrāfiska izmeklēšana.
15. Vairogdziedzera skanēšana.
16. Vairogdziedzera radiometrija ar ¹³¹I vai ^{99m}Tc pertehnetātu.
17. Vairogdziedzera statiskā scintigrāfija.
18. Vairogdziedzera blakusķermenīšu scintigrāfiska izmeklēšana.
30. Visa ķermeņa scintigrāfija, audzēju un metastāžu diagnostika ar tumorotropiem RFP vai infekcijas perēkļu meklēšanai.
41. Metastāžu vai asinsveldojošo orgānu audzēju konstatēšana.
44. Pozitronu emisijas tomogrāfija/datortomogrāfija (PET/DT). (MT09-005).

10. Zobārstniecības medicīniskie pakalpojumi

Mutes dobuma un gļotādas slimību diagnostiskās tehnoloģijas

1. Sejas un periorālo audu izmeklēšana (apskate, palpācija).
2. Mutes dobuma gļotādas audu secīga izmeklēšana (apskate, palpācija).
3. Vēždraudes audu vizuāla diagnostika mutes dobuma gļotādā.
4. Eksfoliatīva citoloģiska patoloģiski pārmainītu audu izmeklēšana.

Ortodontijas tehnoloģijas

Latvijā apstiprinātās ortodontijas tehnoloģijas un to lietošanai nepieciešamais tehnoloģiskais nodrošinājums

4. Radioloģiskā un rentgenoloģiskā izmeklēšana (diagnozes, ārstēšanas gaitas un ārstēšanas rezultātu novērtēšanas metodes).
 - 4.1. Metodes:
 - 4.1.1. Žokļu kompjūtera tomogrāfija, miogrāfija;

- 4.1.2. Žokļu kodolmagnētiskā rezonanse;
- 4.1.3. Dentālie rentgeni (interproksimālā rentgenogramma, periapikālā rentgenogramma, okluzālā rentgenogramma);
- 4.1.4. Ortopantomogramma;
- 4.1.5. Cefalogramma (laterālā un frontālā) un tās kompjūteranalīze;
- 4.1.6. Nepieciešamais tehnoloģiskais nodrošinājums:
 - 4.1.6.1. dentālais rentgenaparāts;
 - 4.1.6.2. cefalogrāfs, ortopantomogrāfs;
 - 4.1.6.3. rentgenfilmas;
 - 4.1.6.4. rentgenfilmas attīstīšanas aparāts un ķīmiskās vielas;
 - 4.1.6.5. dators;
 - 4.1.6.6. rentgendatu nolasīšanas digitālā sistēma;
 - 4.1.6.7. specializēta datorprogramma;
 - 4.1.6.8. aparatūra kompjūtera tomogrāfijai un kodolmagnētiskai rezonansei.

17. Dzemdniecības un ginekoloģijas medicīniskie pakalpojumi un medicīniskās apaugļošanas pakalpojumi

Dzemdniecība un ginekoloģija

Latvijā apstiprinātās dzemdniecības un ginekoloģijas tehnoloģijas

- 2. krūts dziedzeru izmeklēšana.

23. Traumatoloģijas, ortopēdijas un mugurkaula ķirurģijas medicīniskie pakalpojumi

Traumatoloģijas un ortopēdijas diagnostiskās un ārstnieciskās tehnoloģijas

Latvijā apstiprinātās diagnostiskās un ārstnieciskās tehnoloģijas traumatoloģijā un ortopēdijā

VII. Endoprotezēšana

- 32. Locītavas primāra daļēja endoprotezēšana:
 - 32.1. locītavas primāra daļēja endoprotezēšana ar bezcementsa fiksāciju;
 - 32.2. locītavas primāra daļēja endoprotezēšana ar cementsa fiksāciju.
- 33. Locītavas primāra totāla endoprotezēšana:
 - 33.1. locītavas primāra totāla endoprotezēšana ar bezcementsa fiksāciju;
 - 33.2. locītavas primāra totāla endoprotezēšana ar hibrīdu fiksāciju;
 - 33.3. locītavas primāra totāla endoprotezēšana ar cementsa fiksāciju.
- 34. Locītavas atkārtota daļēja endoprotezēšana:
 - 34.1. locītavas atkārtota daļēja endoprotezēšana ar bezcementsa fiksāciju;
 - 34.2. locītavas atkārtota daļēja endoprotezēšana ar cementsa fiksāciju.
- 35. Locītavas atkārtota totāla endoprotezēšana:
 - 35.1. locītavas atkārtota totāla endoprotezēšana ar bezcementsa fiksāciju;
 - 35.2. locītavas atkārtota totāla endoprotezēšana ar hibrīdu fiksāciju;
 - 35.3. locītavas atkārtota totāla endoprotezēšana ar cementsa fiksāciju.

IX. Kaula biopsija

- 39. Perkutāna kaula biopsija.
- 40. Vaļēja kaula biopsija.

Mugurkaula ķirurģijas tehnoloģijas

Latvijā apstiprinātās mugurkaula ķirurģijas tehnoloģijas un to lietošanai nepieciešamais tehniskais nodrošinājums

XIII. Torakolumbāla priekšēja fiksācija pie mugurkaula traumas

1. Operācijas etapi:
 - 1.1. lūzuma retroperitoneāla, transperitoneāla vai transtorakāla ekspozīcija;
 - 1.2. lauztā skriemeļa/skriemeļu korpusa rezekcija;
 - 1.3. lauztā skriemeļa/skriemeļu korpusa aizvietošana ar autokaulu, alokaulu vai mākslīgu materiālu;
 - 1.4. priekšējā vai sānu fiksācijas implanta ievietošana.
2. Operācijas tehniskais nodrošinājums:
 - 2.1. operāciju galds ar rentgenstaru caurspīdīgu galda virsmu;
 - 2.2. mobils intraoperatīvs rentgena aparāts ar attēla pastiprināšanas ierīci;
 - 2.3. bipolāra mikrokoagulācijas ierīce;
 - 2.4. vienreizējas lietošanas asinsvadu klipēšanas ierīce.

Osteosintēze

Latvijā apstiprinātās osteosintēzes tehnoloģijas

III. Apakšējā ekstremitāte

Augšstilba kaula proksimālais gals	Galviņas lūzums (C3.1)	- 4,0 mm spongiozās skrūves
	Galviņas un kakliņa lūzums (C3.2, C3.3)	- Totāla gūžas locītavas endoprotēze vai artrodēze ar «kobras» plāksni
	Kakliņa lūzumi (B2, B3)	- Trīs 7,0 mm kanulētās vai 6,5 mm spongiozās skrūves - 130° leņķa plāksne - Dinamiskā gūžas skrūve-plāksne (DHS) ar atsevišķām 6,5 mm spongiozām skrūvēm
	Trohanteru vai intertrohanteri lūzumi	- DHS gados veciem slimniekiem ar osteoporozi, nestabiliem lūzumiem ar maziem fragmentiem - 95° kondilārā plāksne (A1) - Dinamiskā kondilārā skrūve-plāksne (DCS) (A3 tipa lūzumiem)
Augšstilba kaula diafīze	Subtrohanteri lūzumi ar trohanteru zonas iesaistīšanu	- 95° kondilārā plāksne - DCS
	Augsti subtrohanteri lūzumi (A, B tipi)	- 95° kondilārā plāksne, 4,5 mm kortikālās skrūves - DCS, 4,5 mm kortikālās skrūves
	Subtrohanteri lūzumi	- Universālais bloķētais stienis (UFN) (ne mazāk par 2 cm distāli no mazā trohantera) - 95° kondilārā plāksne, 4,5 mm kortikālās skrūves
	Šķērs- vai viegli slīpi lūzumi vid/3 (A2, A3)	- Universālais bloķētais stienis
	Garš spirāls vai «taurīņveida» lūzums	- Universālais bloķētais stienis - Platā 4,5 mm DCP vai LC-DCP dorsolaterālā virsmā, kaula plastika mediālā pusē
	Šķembains lūzums vid/3	- Universālais bloķētais stienis - Platā DCP vai LC-DCP kā «bridge» plāksne
Augšstilba kaula distālā daļa	Valēji 2. un 3. pakāpes lūzumi	- Ārējās fiksācijas aparāts

Augšstilba kaula distālais gals	Mediālās kolaterālās saites atrāvums ar kaula fragmentu	- Spongioza skrūve ar zobaino paplāksni
	Vienkāršs suprakondilārs lūzums (A2) vai kombinācijā ar diafizes šķembainu lūzumu (A3)	- DCS, kaula plastika pie šķembaina lūzuma - 95° kondilārā plāksne, kaula plastika pie šķembaina lūzuma
	Laterālā kondiļa lūzums (B1)	- 6,5 mm spongiozās skrūves
	Viena vai abu kondiļu frontāls lūzums	- 7,0 mm kanulētās skrūves
	Mugurējs tangenciāls lūzums (B3)	- T-veida atbalsta plāksne osteoporotiskam kaulam
	T vai Y veida lūzumi (C1)	- DCS
Patella lūzumi	Abu kondiļu lūzumi ar diafizesdistālā gala sadragājumu (C2)	- 95° kondilārā plāksne
	Abu kondiļu lūzums ar distālā femura lūzumu un viena vai abu kondiļu frontālu lūzumu	- Kondilārā atbalsta plāksne kombinācijā ar 7,0 mm kanulētām skrūvēm frontālajiem lūzumiem
	Distālā pola atrāvuma lūzums	- 4,0 mm spongioza skrūve kā savelkošā (lag) skrūve, vai 2 paralēlas Kiršnera stieples kopā ar stieples šuvi
	Vienkāršs šķērs-lūzums	- Savelkošā cilpa (<i>Zuggurtung</i>)
	Šķembains lūzums	- Divas vai vairāk Kiršnera stieples, dažkārt kombinācijā ar 4,0 mm spongiozo skrūvi. - Reizēm patellektomija ir izvēles metode
	Patellas saites pārrāvums	- Stieples šuve un šķērsskrūve caur <i>tuberositas tibiae</i> distālai fiksācijai

Tibijas plato lūzumi	Unikondilārs lūzums (B tips)	- Divas 6,5 mm spongiozās skrūves - vai 7,0 mm kanulētās skrūves (jauniem cilvēkiem) - L vai T veida atbalsta plāksne, - tibijas laterālā kondiļa plāksne, - DCP vai LC-DCP 4,5 mm
	Abu kondiļu lūzums (C tips)	- L vai T veida plāksne, - DCP vai LC-DCP 4,5 mm, - vai tibijas laterālā kondiļa plāksne, - dažreiz kombinācijā ar 3-4 caurumu semi-tubulāru plāksni no mediālās puses - 6,5 mm spongiozās skrūves vai 7,0 mm kanulētās skrūves kombinācijā ar ārējās fiksācijas aparātu pie šķembainiem vai vaļējiem lūzumiem
Tibijas/fibulas diafize	Tibijasdiafizes vaļēji lūzumi	- Ārējās fiksācijas aparāts - Neurbtais (<i>unreamed</i>) tibijas stienis
	Šķērs- vai nedaudz slīpi lūzumi (A2, A3 tips)	- Universālais tibijas stienis (UTN) - Savelkošās (lag) skrūves – 4,5 mm vai 3,5 mm kortikālās skrūves, - kombinācijā ar šauro 4,5 mm DCP vai LC-DCP
	Spirālveida lūzumi vai ar tauriņveida fragmentu (A1, B1-3 tipi)	- Universālais tibijas stienis - Savelkošās (lag) skrūves – 4,5 mm vai 3,5 mm kortikālās skrūves, kombinācijā ar šauro 4,5 mm DCP vai LC-DCP kā neitralizācijas plāksnes - Ārējās fiksācijas aparāts (pie smaga miksto audu bojājuma un iespējama muskuļu fasciālās telpas nospieduma sindroma)
	Segmentāli vai sadragāti lūzumi, ieskaitot fibulu (C1-3 tipi)	- Savelkošās (lag) skrūves – 4,5 mm vai 3,5 mm kortikālās skrūves, kombinācijā ar šauro 4,5 mm DCP vai LC-DCP kā neitralizācijas plāksnes. - 1/3 tubulārā plāksne pie zemiem fibulas lūzumiem - Ārējās fiksācijas aparāts kombinācijā ar kaula plastiku - Universālais tibijas stienis

29. Fizikālās medicīnas un lāzerterapijas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās fizikālās medicīnas tehnoloģijas

II. Elektroterapija

2. Galvanizācija:

- 2.1. kameru hidrogalvanizācija;
- 2.2. medikamentu ievadišana ar līdzstrāvu (elektroforēze);
- 2.4. elektroeliminācija;
- 2.5. elektroepilācija;
- 2.6. transkutānā elektroneirostimulācija (TENS);
- 2.7. elektromiegs;
- 2.8. elektroanalgēzija un elektronarkoze;
- 2.9. diadinamiskās strāvas (DDS);
- 2.10. medikamentu ievadišana ar diadinamiskajām strāvām (diadinamoforēze);
- 2.11. sinusoidāli modulētās strāvas (SMS);
- 2.12. medikamentu ievadišana ar sinusoidāli modulētām strāvām (SMS - forēze);
- 2.13. interferences strāvas (IS);
- 2.14. medikamentu ievadišana ar interferences strāvām (IS - forēze);
- 2.15. elektrostimulācija;
- 2.16. fluktuorizācija;
- 2.17. medikamentu ievadišana ar fluktuorizējošām strāvām (fluktuoroforēze);
- 2.18. aerojonizācija;
- 2.19. hidroaerojonizācija;
- 2.20. darsonvalizācija;
- 2.21. virstoņu frekvences strāvas;
- 2.22. infitoterapija;
- 2.23. franklinizācija;
- 2.24. diatermija;
- 2.25. diatermokoagulācija;
- 2.26. induktotermija;

2.27. medikamentu ievadišana ar induktotermijas strāvām (induktoelektroforēze);

2.28. ultraīsviļņi (UĪV);

2.29. decimetru viļņi (DMV);

2.30. centimetru viļņi (CMV);

2.31. milimetru viļņi (MMV);

2.32. mikrostrāvu terapija.

3. Magnetoterapijas:

3.1. ar mainīgu magnētisko lauku (MML);

3.2. ar pastāvīgu magnētisko lauku (PML).

4. Ultraskaņa:

4.1. medikamentu ievadišana ar ultraskaņu (fonoforēze);

4.2. dermabrāzija.

5. Vibroakustiskās svārstības.

6. Aerosolterapija (inhalācijas):

6.1. elektroaerosoli;

6.2. haloterapija.

7. Gaismas terapija:

7.1. ar infrasarkano starojumu;

7.2. ar redzamās gaismas starojumu;

7.3. ar ultravioleto starojumu;

7.4. ar terapeitisku lāzera starojumu.

8. Siltuma un peloīdu terapija:

8.1. ar dūņām;

8.2. ar ozokerītu;

8.3. ar parafīnu;

8.4. ar naftalānu;

8.5. ar māliem;

8.6. ar smiltīm;

8.7. ar siltuma paketēm;

8.8. vaksācija;

8.9. bankas.

9. Aukstuma terapija (krioterapija).
10. Balneoterapija un hidroterapija:
 - 10.1. ietinumī;
 - 10.2. norīvēšanās;
 - 10.3. aplaistīšanās;
 - 10.4. dušas:
 - 10.4.1. miglas duša;
 - 10.4.2. lietus duša;
 - 10.4.3. adatu duša;
 - 10.4.4. vēdekļa duša;
 - 10.4.5. cirkulārā duša;
 - 10.4.6. ascēdējošā duša;
 - 10.4.7. Šarko duša;
 - 10.4.8. skotu duša;
 - 10.5. zemūdens masāža;
 - 10.6. skeleta zemūdens distrakcija;
 - 10.7. peldes;
 - 10.8. vannas:
 - 10.8.1. vannas ar dažādiem temperatūras režīmiem;
 - 10.8.2. vibrācijas vannas;
 - 10.8.3. virpūlvannas;
 - 10.8.4. putu vannas;
 - 10.8.5. tvaika vannas;
 - 10.8.6. hidrogalvaniskās vannas;
 - 10.8.7. gāzu vannas;
 - 10.8.8. aromātiskās vannas;
 - 10.8.9. minerālu vannas;
 - 10.8.10. radona vannas.
11. Ārstnieciskās pirtis.
12. Ārstnieciskie baseini.
13. Aromterapija.

14. Masāža:
 - 14.1. klasiskā masāža;
 - 14.2. segmentāri reflektorā masāža;
 - 14.3. saistaudu masāža;
 - 14.4. periosta masāža;
 - 14.5. punktu masāža;
 - 14.6. kosmētiskā masāža;
 - 14.7. banku masāža;
 - 14.8. vibrācijas masāža;
 - 14.9. vakuuma masāža;
 - 14.10. zviedru masāža;
 - 14.11. limfodrenējoša masāža.
15. Skeleta distrakcija.
16. Baroterapija.
17. Klimatoterapija:
 - 17.1. aeroterapija;
 - 17.2. helioterapija;
 - 17.3. talasoterapija;
 - 17.4. speleoterapija.
18. Dzeramie minerālūdeņi.

30. Rehabilitācijas medicīniskie pakalpojumi

Rehabilitācija

Latvijā apstiprinātās medicīniskās rehabilitācijas tehnoloģijas

1. Ergoterapijas tehnoloģijas:

- 1.5. ikdienas aktivitāšu iemaņu trenēšana (60 min.);
- 1.7. ķermeņa pozicionēšana (15–45 min.);
- 1.8. apkārtējās vides pielāgošana konkrētam pacientam (60 min.);
- 1.9. palīgierīču pielāgošana konkrētam pacientam (30 min.);
- 1.10. aktivitāšu pielāgošana konkrētam pacientam (30 min.);
- 1.11. pareizas sēdēšanas pozas veidošana (30 min.);
- 1.14. tūskas mazināšanas tehnikas (15–60 min.);
- 1.15. locītavu kustības apjoma saglabāšana un palielināšana, izmantojot dažādas aktivitātes (30 min.);
- 1.17. locītavu kontraktūru profilakse un samazināšana (30 min.);
- 1.18. slimnieku pārvietošana ergonomiski (30 min.);
- 1.20. aprūpes tehniku apmācība pacientu radniekiem un asistentiem (30–60 min.);

3. Fizioterapijas tehnoloģijas:

- 3.1. pacientu funkcionālā stāvokļa novērtējums (izmeklēšana, testi) (45–60 min.);
- 3.2. pacientu konsultācija un individuālo fizioterapijas programmu sastādīšana, pamatojoties uz funkcionālā stāvokļa novērtējuma rezultātiem (20–30 min.);
- 3.3. nodarbības, izmantojot:
 - 3.3.1. terapeitiskos vingrinājumus;
 - 3.3.7. sporta spēles, to elementus un citas kustību aktivitātes, rotaļas, kuru izvēle atkarīga no attīstāmās funkcijas (līdzsvars, koordinācija, ārējās elpošanas funkcija) (15–20 min.);
 - 3.3.8. «automove» metodi (ideomotorais treniņš un transkutānaelektro neiromuskulāra stimulācija) (20–30 min.);
 - 3.3.9. terapeitiskos vingrinājumus, kuru izvēle balstīta uz zināšanām par kardiovaskulārās un pulmonālās sistēmas normālām funkcijām un patoloģiju:
 - 3.3.9.3. kardiovaskulāro treniņu (vingrinājumi, dozētā staigāšana) (30–45 min.);

3.4. terapeitiskie vingrinājumi baseinā (individuāli) (20–30 min.);

3.5. vispārattīstoši vingrinājumi (30–45 min.);

3.6. manuālās terapijas elementi (15–30 min.);

3.7. postizometriskās relaksācijas vingrinājumi (10–20 min.);

3.8. mehanoterapija (30–45 min.);

3.10. klasiskās masāžas (segmentārā un punktu masāža) elementi (20–30 min.);

3.31. tens (45–60 min.);

3.33. piederīgo apmācība darbam mājās (45 min.).

17. Protezēšanas – ortozēšanas tehnoloģijas:

17.1. pacienta novērtēšana, izmeklēšana un izstrādājuma veida nozīmēšana;

17.2. mērijumu veikšana:

17.2.1. atlējuma noņemšana;

17.2.2. izmēru noņemšana;

17.2.3. modelēšana, konstruēšana;

17.3. izstrādājumu izgatavošana;

17.4. detaļu, mezglu un materiālu komplektēšana;

17.5. regulēšana (statiskā);

17.6. izstrādājumu pielāgošana;

17.7. izstrādājumu galīgā izgatavošana un dinamiskā regulēšana;

17.8. atkārtota pacienta novērtēšana un vēlīno rezultātu novērtēšana;

17.9. pacientu un piederīgo apmācība.

3. un 4. nodaļa

1. pielikums

Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija (SSK-10) 10. redakcija

M80 Osteoporoze ar patoloģisku lūzumu

Jāiekļauj:

Osteoporotiska mugurkaula skriemeļu saplākšana un saķīlēšanās

Nav jāiekļauj:

Saplacis mugurkaula skriemelis (M48.5)

Patoloģisks lūzums (M84.4)

Mugurkaula skriemeļu saķīlēšanās (M48.5)

M80.0 Pēcmenopauzes osteoporoze ar patoloģisku lūzumu

M80.1 Pēcovarektomijas osteoporoze ar patoloģisku lūzumu

M80.2 Bezdarbības izraisīta osteoporoze ar patoloģisku lūzumu

M80.3 Pēcoperācijas malabsorbcijas izraisīta osteoporoze ar patoloģisku lūzumu

M80.4 Medikamentu izraisīta osteoporoze ar patoloģisku lūzumu
Var lietot ārējā cēloņa papildkodu vai, ja vēlas, medikamenta precizēšanai

M80.5 Idiopātiska osteoporoze ar patoloģisku lūzumu

M80.8 Cita veida osteoporoze ar patoloģisku lūzumu

M80.9 Neprecizēta osteoporoze ar patoloģisku lūzumu

M81 Osteoporoze bez patoloģiska lūzuma

Nav jāiekļauj:

Osteoporoze ar patoloģisku lūzumu

M81.0 Pēcmenopauzes osteoporoze

M81.1 Pēcovarektomijas osteoporoze

M81.2 Bezdarbības izraisīta osteoporoze

Nav jāiekļauj:

Zudeka (*Sudeck*) atrofija (M89.0)

M81.3 Pēcoperācijas malabsorbcijas izraisīta osteoporoze

M81.4 Medikamentu izraisīta osteoporoze

Var lietot ārējā cēloņa papildkodu, vai, ja vēlas, medikamenta precizēšanai

M81.5 Idiopātiska osteoporoze

M81.6 Lokalizēta Lekesna (*Lequesne*) osteoporoze

Nav jāiekļauj:

Zudeka (*Sudeck*) atrofija (M89.0)

M81.8 Cita veida osteoporoze

Senila osteoporoze

M81.9 Neprecizēta osteoporoze

M82 Osteoporoze citur klasificētu slimību dēļ

M82.0 Multiplas mielomatozes izraisīta osteoporoze (C90.0)

M82.1 Osteoporoze endokrīnu traucējumu dēļ (E00–E34)

M82.8 Osteoporoze citur klasificētu slimību dēļ

M85.8 Citas precizētas kaulu cietības un struktūras pārmaiņas (piemēram, osteopēnija)

M85.9 Neprecizētas kaulu cietības un struktūras pārmaiņas

2. pielikums

Sekundāras osteoporozes cēloņi (2, 3, 6, 8, 9, 12–14)

Ģenētiskās slimības	Endokrīnās slimības un traucējumi	Hipogonādisms	Gastrointestinālās slimības un traucējumi
<i>Osteogenesis imperfecta</i>	Hipogonādisms	<i>Turner</i> sindroms	Celiakija
<i>Gauche</i> slimība	Hiperparatireoidisms	<i>Klinefelter</i> sindroms	
Hipofosfatāzija	Hiperprolaktinēmija	Panhipopituitārisms	Malabsorbcija
<i>Marfan</i> sindroms	Cukura diabēts	<i>Anorexia nervosa</i>	Kuņģa rezekcija
<i>Ehlers-Danlos</i> sindroms	Hipertireoze	Amenoreja	Kairinātās zarnas sindroms
Porfirija	<i>Cushing</i> sindroms	Olnīcu un sēklinieku ķirurģiska izņemšana	Īsās zarnas pēcoperācijas sindroms
<i>Riley-Day</i> sindroms	Virsnieru mazspēja		Hroniskas iekaisīgās zarnu slimības
Glikogenozes	Poliglandulārā disfunkcija		Bariatriskā operācija anamnēzē
Cistiskā fibroze	Akromegālija		Aknu ciroze
	Augšanas hormona deficīts		Hemohromatoze

Reimatisks un saistaudu slimības	Hematoloģiskās slimības	Dažādas slimības
Reimatoīdais artrīts	Multiplā mieloma	Alkoholisms
Sarkanā vilkēde	Sistēmiskā mastocitoze	Amiloidoze
Dermatomiozīts	Hemofilija	HIV/AIDS
Ankilozējošais spondilīts	Sistēmiskā mastocitoze	Multiplā skleroze
	Perniciozā anēmija	Parkinsonisms
	Leikozes, limfomas	

Elpošanas sistēmas slimības	Nieru slimības
Hroniska obstruktīva plaušu slimība	Hroniska nieru slimība
Sarkoidoze	Nieru tubulārā acidoze
	Hiperkalciūrija

Dažādu ārēju faktoru ietekme	Dzīvesveida faktoru ietekme	Medikamentu lietošana
Ilgstoša imobilizācija	Samazināta kalcija uzņemšana	Glikokortikosteroīdi
Bezsvara stāvoklis	Alkohola pārmērīga lietošana	Protona sūkņa inhibitori
Orgānu transplantācija	Kofeīna pārmērīga lietošana	Cilpas diurētiskie līdzekļi
	Smēķēšana	Antikoagulanti
	Izvairšanās no atrašanās saulē	Antikonvulsanti
	Mazkustīgums	Barbiturāti
	Vegānisms, veģetārisms	Metatreksāts
	Samazināta olbaltumu uzņemšana	Gonadotropie atbrīvotājhormonu medikamenti
	D vitamīna nepietiekamība	Tiazolindioni
		Ciklosporīns A
		Litija preparāti
		Levotiroksīna ilgstoša pārdozēšana vai nekontrolēta lietošana
		Depo-medroksiprogesterons
		Takrolīms
		Aromatāzes inhibitori
		Selektīvie serotonīna atpakaļuzsūkšanās inhibitori

3. pielikums

Riska faktori, ko izmanto *FRAX* kalkulatorā lūzumu iespējamības izvērtēšanai (9)

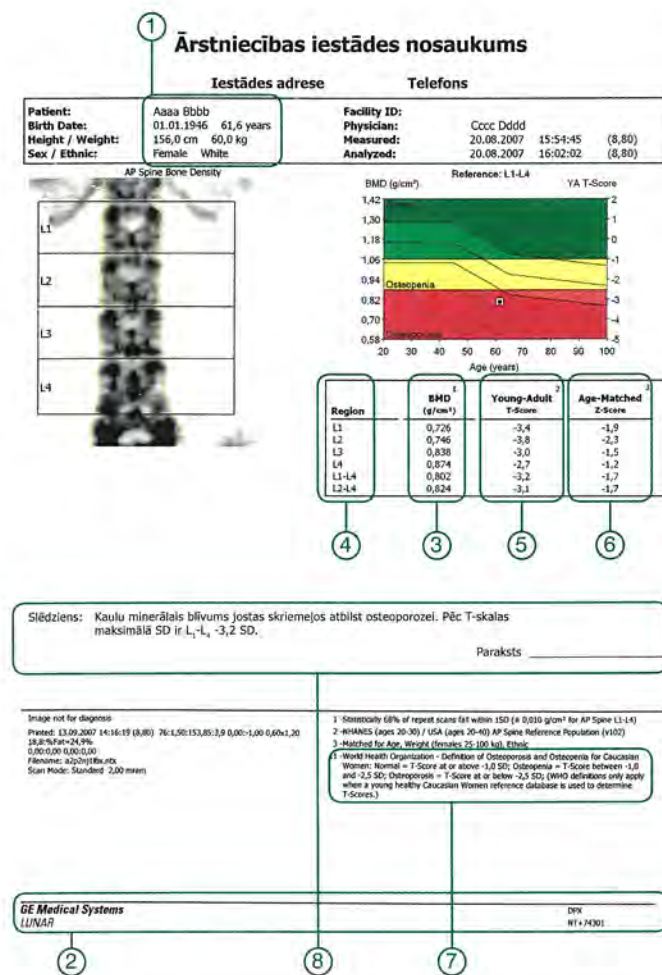
- Vecums (no 40 līdz 90 gadu vecumam)
- Dzimums
- Ķermeņa svars (kg)
- Augums (cm)
- Anamnēzē «trauslo kaulu» lūzumi
- Augšstilba kaula lūzumi 1. pakāpes radiniekiem
- Smēķēšana
- GKS lietošana ilgāk kā 3 mēnešus – prednizolona vai tā ekvivalenta deva, kas lielāka par 5 mg dienā
- Reimatoīdais artrīts (apstiprināta diagnoze)
- Sekundāra osteoporozē (piemēram, hipogonādisms, agrīna menopauze pirms 45 gadu vecuma, 1. tipa cukura diabēts, malabsorbcija)
- Alkohola lietošana vairāk nekā 3 alkohola vienības dienā

KMB augšstilba kaula kakliņā ar *DXA* (g/cm^2) pēc T-skalas vai arī, veicot aprēķinus, KMB datus var neievadīt.

5. nodaļa

1. pielikums

Jostas skriemeļu un augšstilba kaula *DXA* apraksta piemērs (1, 2)

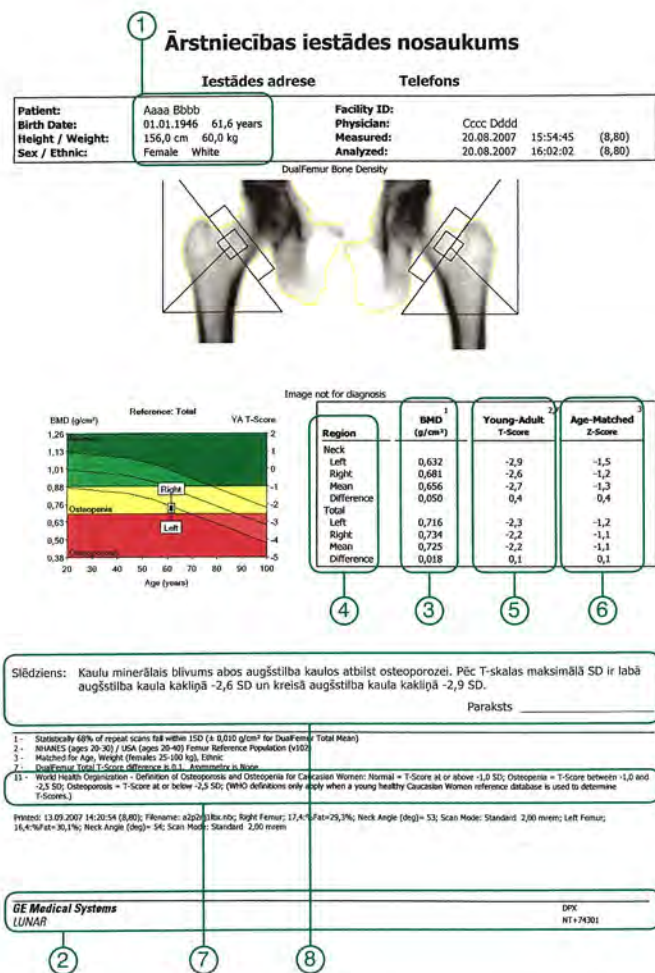


1. pacienta personas dati (vārds, uzvārds, dzimšanas datums, ķermeņa svars un augums, dzimums, rase); 2. izmantotā aparāta ražotājs un modelis. 3. KMB (g/cm^2) katrā skeleta daļā. 4. skenētās skeleta daļas, interesējošā vieta un, ja vajadzīgs, ķermeņa puse;

5. nodaļa

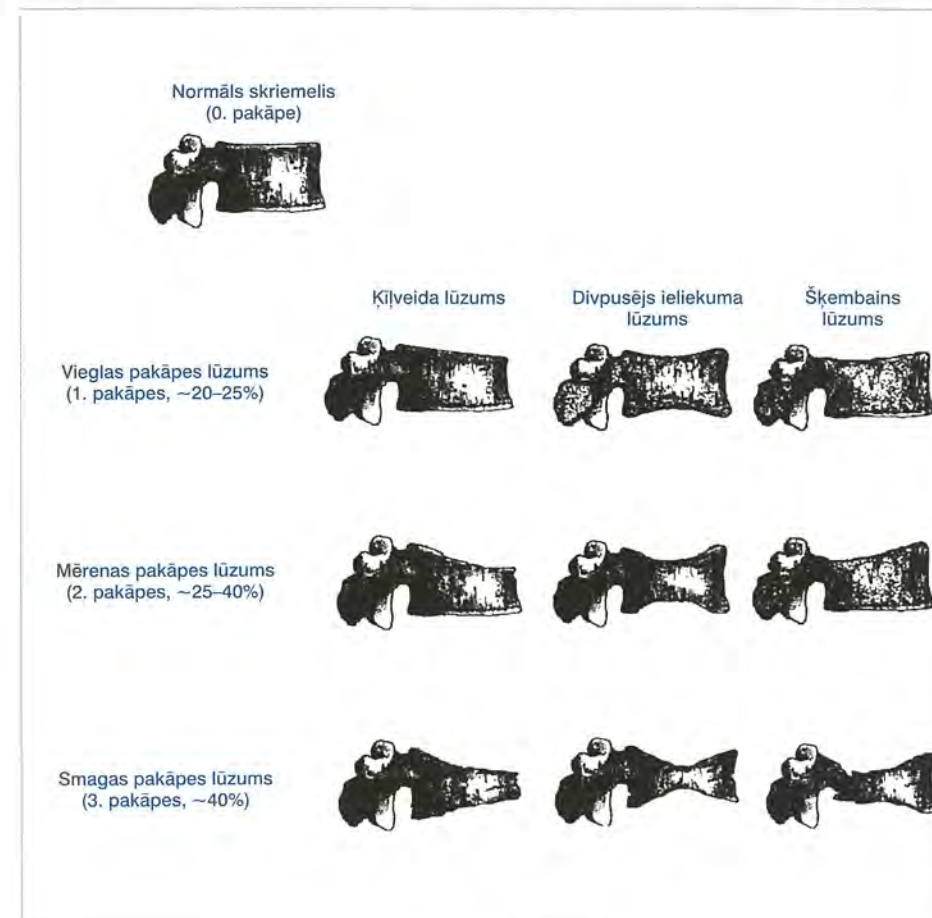
1. pielikums

Jostas skriemeļu un augšstilba kaula DXA apraksta piemērs (1, 2)



2. pielikums

Skriemeļu ķermeņu lūzumu veidi un pakāpes pēc IOF un Genant HK, Wu CY un līdzautoru klasifikācijas (18)



5. T-skāles rādītāji. 6. Z-skāles rādītāji. 7. PVO diagnostikas kritēriji attiecībā uz sievietēm menopauzē un vīriešiem pēc 50 gadu vecuma. 8. slēdziens par izmeklējuma rezultātu un ārsta paraksts.

3. pielikums

Dažādu radioloģisko izmeklējumu laikā pacientu saņemtā efektīvā starojuma deva (26, 28, 31, 32)

Izmeklēšanas metode	Efektīvā deva (mSv)
Konvencionālā rentgenogramma mugurkaula krūšu daļai sānu projekcijā (31)	0,3
Konvencionālā rentgenogramma mugurkaula krūšu daļai taisnā projekcijā (31)	0,4
Konvencionālā rentgenogramma mugurkaula jostas daļai sānu projekcijā (31)	0,3
Konvencionālā rentgenogramma mugurkaula jostas daļai taisnā projekcijā (31)	0,7
Datortomogrāfijas izmeklējums visai jostas daļai (32)	1,8
Datortomogrāfijas izmeklējums visai mugurkaula krūšu daļai (32)	1,4
Duālās enerģijas absorbcimetrija jeb DXA (26)	0,001–0,006
Kvantitatīvā datortomogrāfija mugurkaula jostas daļas diviem skriemeļiem (26)	0,09–0,15
Perifērā kvantitatīvā datortomogrāfija (28)	0,001

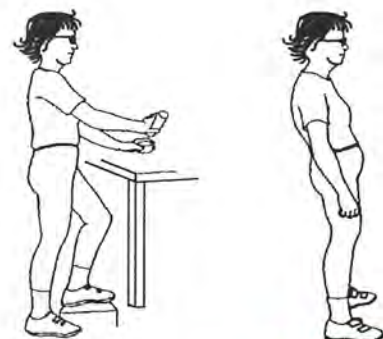
7. nodaļa

1. pielikums

Drošu kustību pamatprincipi (autoru oriģināldarbs)

- Pareiza stāja un pozīcija stāvot, sēžot vai staigājot:** krūšu kauls izvērst uz priekšu, mugura taisna, galva taisna, skats uz priekšu, pleci atliekti atpakaļ, vēdera muskuļi viegli sasprindzināti, muguras jostas daļa nedaudz ieliekta. (Skat. 1. attēlu.)
- Ilgāku laiku stāvot:** pēdas taisni uz priekšu, ceļi nedrīkst būt saspringti. Atslogot vienu kāju, atbalstot to uz paaugstinājuma. Kājas periodiski mainīt. (Skat. 1. attēlu.)

1. attēls



PAREIZI

NEPAREIZI

- Sēžot:** saritinātu dvieli vai spilvenu novietot aiz muguras, kājas balstīt uz zemes vai atbilstoša paaugstinājuma, saglabāt taisnu pozīciju. (Skat. 2. attēlu.)

2. attēls



PAREIZI

NEPAREIZI

4. **Ceļoties no krēsla:** pavirzīt gurnus tuvāk krēsla malai, pārnest svaru uz kājām, izvirzīt krūtis uz priekšu un sasprindzinot kāju muskulatūru, piecelties. Var atbalstīties ar rokām pret krēsla roku balstiem. (Skat. 3. attēlu.)

3. attēls



5. **Staigāšana:** turēt zodu «ievilkto» un galvu taisni, likt pēdas taisni uz priekšu, nesašprindzināt ceļus. (Skat. 4. attēlu.)

4. attēls



6. **Noliekšanās:** turēt pēdas plecu platumā, saglabāt taisnu muguru, saliekt gūžas un ceļus (nevis vidukli). Izvairīties no vienlaicīgas sagriešanās un noliekšanās. Izmantot vienu roku, lai atbalstītos uz stabilas balsta ierīces, izmantot satveršanas palīgīdzekļus. (Skat. 5. attēlu.)

7. **Priekšmetu celšana:** turēt priekšmetu tuvu pie ķermeņa, vispirms pietupties, balstoties uz viena ceļa, tad piecelties, turot priekšmetu piespiestu pie vidukļa. Izmantot viegli iesaiņotus plastikāta iepirkumu maisiņus ar rokturiem un nest pa vienam katrā rokā. **Pēc akūta skriemeļa lūzuma ievērot ķermeņa svara ierobežojumu līdz 4,5 kg!** (Skat. 5. attēlu.)

5. attēls



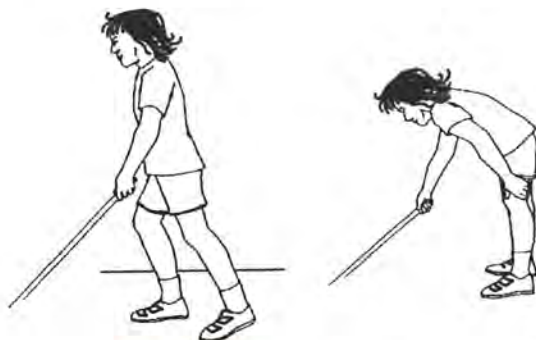
8. **Kurpju siešana:** vispirms apsēžoties uz krēsla, pārlikt pēdu pār otras kājas celi vai atbalstīt pēdu uz ķebliša. (Skat. 6. attēlu.)

6. attēls



9. **Stumšana vai vilkšana:** saglabāt taisnu, centrētu pozu, izvairoties no sagriešanās/savērpšanās. Darba veikšanai izmantot kāju, nevis muguras spēku. (Skat. 7. attēlu.)

7. attēls



NEPAREIZI

PAREIZI

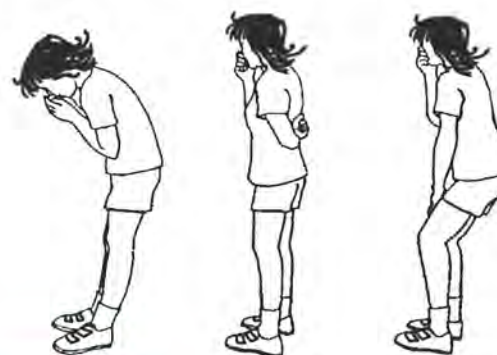
10. **Iekāpšana gultā vai izkāpšana no tās:** apsēsties uz gultas malas, noliekties galvā virzienā, ar roku palīdzību laist ķermeni uz leju, vienlaikus ieceļot kājas gultā, tad apgriezties uz muguras ar saliektiem ceļiem. Lai pieceltos no gultas, kustības veikt pretējā virzienā un secībā. (Skat. 8. attēlu.)

8. attēls



11. **Sniegšanās:** sniegties tikai pie plaukta, ko var aizsniegt ar abām rokām, izmantot tikai drošas sastatnes ar margām.
12. **Klepošana un šķaudišana:** viegli sasprindzinot vēdera muskulatūru, lai atbalstītu muguru, un:
- 12.1. novietot vienu roku uz muguras vai
- 12.2. viegli ieliekt ceļgalus un novietot vienu roku uz ceļiem, vai
- 12.3. atbalstīt muguru pret krēsla atzveltni vai sienu.
- (Skat. 9. attēlu.)

9. attēls



NEPAREIZI

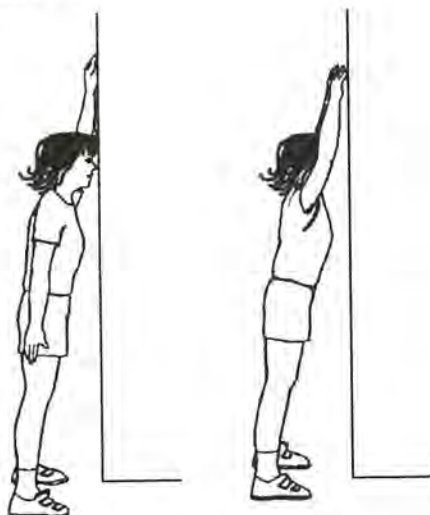
PAREIZI

PAREIZI

Drošu vingrojumu piemēri pacientiem ar osteoporozi

- Pie sienas: nostāties 15 cm attālumā no sienas ar šēju pret to. Kājas turēt 15 cm platumā. Stiept rokas augšup pa sienu, izdarot dziļu ieelpu. Koncentrēties uz vēdera sasprindzināšanu. Var sniegties uz augšu ar vienu roku un otru roku stiept uz leju. (Skat. 10. attēlu.)

10. attēls



- Muguras vidusdaļas stājas korekcija

1. līmenis. Sēdēt vai stāvēt, cik taisni vien iespējams, zods «ievilkts» (nevis uz augšu), vēdera muskulatūra sasprindzināta, krūtis izvērstas uz priekšu. Novietot rokas W veidā, pleci atbrīvoti (nevis kupri), atvilkt elkoņus atpakaļ, saspiežot lāpstiņas kopā. Noturēt šādu pozu, lēni skaitot: «1, 2, 3.» Atpūsties, lēni skaitot: «1, 2, 3.» (Skat. 11. attēlu.)

11. attēls



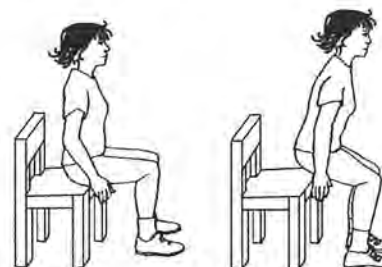
- Zoda «ievilkšana»

1., 2., 3. līmenis. Sēdus pozīcijā, cik vien iespējams, ievilkt zodu uz aiz muguri pie kakla. Skatīties taisni uz priekšu (nevis uz augšu vai uz leju). Turot galvu augstu, būs jūtams, kā iestiepjas kakla mugurējā daļa un izlīdzinās muguras augšdaļa.

- Piecelšanās no krēsla

1., 2., 3. līmenis. Apsēsties tuvu pie krēsla malas un celties kājās. Ceļus un pēdas turēt gurnu platumā. Tad, noliecoties uz priekšu un pārnēsot svaru uz purngaliem, piecelties. Tā, pārnēsot svaru, atkārtoti piecelties un apsēsties. Rokas izmantot, lai droši pieceltos, kājas – lai atspertos. Šo vingrojumu ieteicams izpildīt 5–20 reizes atkarībā no fiziskās izturības un atkārtot 2–3 reizes dienā. Kad vingrojums kļūst par vieglu, pakāpeniski var palielināt intensitāti, izmantojot hanteles vai smaguma manžetes. (Skat. 12. attēlu.)

12. attēls



- Vēdera muskulatūras stiprināšana

1., 2., 3. līmenis. Nogulties uz muguras, uz grīdas, zem galvas novietot nelielu spilvenu. Ceļi saliekti. Pēdas plati. Sasprindzināt vēdera muskulatūru, priekšpusē ribas un iegurni «velkot kopā» (vienlaikus ribas spiežot uz leju un iegurni paceļot) un muguras jostas daļu tuvinot grīdai. Sasprindzināt vēdera muskulatūru 5 sekundes, tad 5 sekundes atslābināt. Atkārtot 5–10 reizes. (Skat. 13. attēlu.)

13. attēls



PAREIZI



NEPAREIZI



NEPAREIZI



NEPAREIZI

■ Līdzsvara treniņš

1. līmenis: turoties ar abām rokām pie galda vai krēsla, kādu laiku stāvēt uz vienas kājas.
2. līmenis: pieturēties tikai ar vienu roku.
3. līmenis: pieturēties tikai ar vienu pirkstu.
4. līmenis: turēt abas rokas 5 cm virs galda vai krēsla.
5. līmenis: ar aizvērtām acīm, turēt abas rokas 5 cm virs galda vai krēsla.

2. pielikums

Vingrojumi un fiziskās aktivitātes veseliem cilvēkiem dzīves laikā (autoru oriģināldarbs)

Pacientu iedalījums	Vingrojumi un aktivitātes	Rekomendācijas
Bērni	- Fiziskās aktivitātes - Muskuļu stiprināšana - Apakšējo ekstremitāšu noslogošana vai svara pārņemšana - Stājas korekcija	- Veikt dažas fiziskās aktivitātes katru dienu - Veicināt muskuļu un kaulu attīstību ar rotaļām un sporta spēlēm - Veicināt pareizu stāju
Pusaudži	- Fiziskās aktivitātes - Muskuļu stiprināšana - Apakšējo ekstremitāšu noslogošana vai svara pārņemšana - Stājas korekcija	- Sasniegt kaulu masas maksimumu - Meitenēm izvairīties no pārmērīgas fiziskas slodzes, jo tā izraisa amenoreju - Rast laiku regulārām fiziskām aktivitātēm - Sākt slodzes vingrinājumus un aerobo spēju attīstīšanu
Jaunieši	- Fiziskās aktivitātes - Muskuļu stiprināšana - Apakšējo ekstremitāšu noslogošana vai ķermeņa svara pārņemšana - Stājas korekcija	- Sasniegt kaulu masas maksimumu - Meitenēm izvairīties no pārmērīgas fiziskas slodzes, jo tā izraisa amenoreju - Rast laiku regulārām fiziskām aktivitātēm - Veikt spēka un izturības treniņus 20–30 minūtes 2–3 reizes nedēļā - Veikt aerobos treniņus ar slodzi 30–45 minūtes 3–4 reizes nedēļā

Pacientu iedalījums	Vingrojumi un aktivitātes	Rekomendācijas
Sievietēm pirms un pēc meno-pauzes	- Fiziskās aktivitātes - Muskuļu stiprināšana - Apakšējo ekstremitāšu slogošana vai ķermeņa svara pārvešana (ja to var veikt un KMB ir normāls) - Stājas korekcija - Lokanības vingrinājumi	- Noteikt sākotnējo KMB ar DXA - Turpināt veikt mājas un dārza darbus - Uzsākt vai turpināt fiziskās aktivitātes - Veikt spēka treniņus 20–30 minūtes 2–3 reizes nedēļā - Veikt aerobos treniņus ar slodzi 30–45 minūtes 3–4 reizes nedēļā - Veikt stājas nostiprināšanas un lokanības uzturēšanas vingrinājumus
Vīrieši, kas jaunāki par 65 gadiem	- Fiziskās aktivitātes - Muskuļu stiprināšana - Apakšējo ekstremitāšu noslogošana vai svara pārvešana (ja to var veikt un KMB ir normāls) - Stājas korekcija - Lokanības vingrinājumi	- Izslēgt hipogonādismu - Turpināt veikt mājas un dārza darbus - Uzsākt vai turpināt fiziskās aktivitātes - Spēka treniņš 20–30 minūtes 2–3 reizes nedēļā - Aerobais treniņš ar slodzi 30–45 minūtes 3–4 reizes nedēļā - Stājas nostiprināšana un lokanības uzturēšana

Pacientu iedalījums	Vingrojumi un aktivitātes	Rekomendācijas
Gados vecāki cilvēki bez osteoporozes	- Fiziskās aktivitātes - Muskuļu stiprināšana (sākumā palīgpersonāla uzraudzībā) - Apakšējo ekstremitāšu noslogošana (ja to var veikt un KMB ir normāls) - Stājas korekcija - Lokanības vingrinājumi - Kritienu profilakse	- Medicīniskā stāvokļa un lietoto medikamentu izvērtēšana - Mājokļa pielāgošana, lai novērstu kritienus - Izvērtēt citus kritienu riska faktorus - Noteikt KMB ar DXA - Iemācīt drošu kustību principus visām fiziskām aktivitātēm - Turpināt mājas un dārza darbus - Sākt vai turpināt mērenas slodzes vingrojumus - Veikt stājas nostiprināšanas un lokanības uzturēšanas vingrinājumus
Gados vecāki cilvēki ar osteoporozi	- Fiziskās aktivitātes - Muskuļu stiprināšana (sākumā palīgpersonāla uzraudzībā) - Noslogošana (ja to var veikt un KMB ir normāls) - Stājas korekcija - Lokanība - Kritienu profilakse	- Medicīniskā stāvokļa un lietoto medikamentu izvērtēšana - Mājokļa pielāgošana, lai novērstu kritienu risku - Izvērtēt citus kritienu riska faktorus - Iemācīt drošu kustību principus mājas un dārza darbu veikšanai - Sākt vai turpināt mērenas slodzes vingrojumus - Veikt stājas nostiprināšanas un lokanības uzturēšanas vingrinājumus

8. nodaļa

1. pielikums

Osteoporozes ārstēšanā izmantojamie medikamenti un to pretlūzumu efektivitāte (autoru oriģināldarbs)

Osteoporozes ārstēšanas medikamentu starptautiskie nosaukumi	Osteo-pēnija	Skriemeļu lūzumi		Neskrīmeļu lūzumi		Augšstilba kaula lūzumi	
		Osteo-poroze	Smagas pakāpes osteoporozē	Osteo-poroze	Smagas pakāpes osteoporozē	Osteo-poroze	Smagas pakāpes osteoporozē
Antiresorbtīvie medikamenti							
Alendronāts	NP	+	+	+	+	NP	+
Ibandronskābe	NP	+	+	NP	+ ^a	NP	NP
Risedronāts	NP	+ ^a	+	NP	+	NP	+
Zoledronskābe	NP	+	+	+	+	+	+
Denosumabs	NP	+	+	+	+	+	+
HAT	NP	+	+	+	+	NP	+
SERM							
Raloksifēns	+ ^a	+	+	NP	+ ^a	NP	NP
Bazedoksifēns	NP	+	NP	+	NP	NP	NP
Lazofoksifēns	NP	+	NP	+	NP	NP	NP
Anabolas darbības paratireoīdais hormons							
Teriparatīds	NP	NP	+	NP	+	NP	NP
Duālas darbības medikaments							
Stroncija ranelāts	+ ^a	+	+	+ ^a	+	+ ^a	+

Apzīmējumi

+ – Efektīvi samazina lūzumu risku

a – Pētījumu dati noteikti ar pacientu apakšgrupai jeb post-hoc analīze

NP – Nepietiekami pierādījumi pētījumos

Piezīmes

Osteoporozes klīniskās vadlīnijas

**Latvijas Osteoporozes un
kaulu metabolo slimību asociācija**

ISBN 978-9934-8257-1-2