

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS PROGRAMMA

**OSTEOPOROZES MEDIKAMENTU LIETOŠANAS SPECIFIKA PACIENTU,
FARMACEITU UN ĀRSTU SKATĪJUMĀ**

MAĢISTRA DARBS

Autore: Anastasija Naumenko

Studenta apliecības nr.: an10037

Darba vadītāja: Dr. pharm. Kristīne Vrubļevska

RĪGA 2015

ANOTĀCIJA

Osteoporoze ir viena no vispalsāk izplatītājam slimībām attīstītās valstīs, tā ir svarīga sabiedrības problēma. Maģistra darba mērķis ir izpētīt osteoporozes medikamentu lietošanas specifiku pacientu, farmaceitu un ārstu skatījumā un analizēt osteoporozes medikamentu apriti "Euroaptiekā A5".

No ārsta intervijā iegūtās informācijas izriet, ka osteoporoze ir pasaulē visbiežāk izplatīta kaulu vielmaiņas slimība un tās izplatība pieaug, palielinoties iedzīvotāju vecumam un dzīvildzei. Aptaujas rezultāti liecina, ka sieviešu vidū osteoporozes slimību novēro apmēram divreiz biežāk, nekā vīriešu vidū. Biežāka diagnoze sievietēm ir "Postmenopauzes osteoporoze ar patoloģisku lūzumu", vīriešiem - "Medikamentu izraisīta osteoporoze". Visizplatītākie riska faktori sievietēm ir menopauze, samazināts kalcija un D vitamīna līmenis un kofeīnu saturošu dzērienu regulāra lietošana. Vīriešu vidū kalcija un D vitamīna trūkums, ka arī smēķēšana un alkohola lietošana. Aprites dati liecina, ka sievietēm biežāk nozīmētais preparāts bija bisfosfonātu grupas medikaments "Fosavance", bet vīriešiem - bisfosfonātu grupas preparāts „Risendros”.

ATSLĒGAS VĀRDI: osteoporoze, osteoporozes riska faktori, denosumabs, menopauze, , aptaujas anketa, īpaša recepte, intervija.

ANNOTATION

Osteoporosis is one of the most common illnesses in the developed countries, it is an important topic for the society. The goal of this Masters' thesis is the analysis of specifics of use of the medication for osteoporosis, and analysis of movement of the medication in “Eiroaptieka A5” pharmacies from the medical workers' viewpoint.

It follows from the results of the interview with a doctor, that osteoporosis is the most widespread disease of bone metabolism, and its prevalence rises along with increase of the people's lifespan and life expectancy. As the poll shows, osteoporosis is observed twice as much among women, as it is among men. The most prevalent diagnosis for women is “Osteoporosis during menopause with pathological fracture”, but for men - “Osteoporosis caused by medication”. The most common risk factors for women are menopause, reduced levels of calcium and vitamin D, and use of caffeinated drinks. For men, these are also low levels of calcium and vitamin D, as well as smoking, and use of alcohol. Statistics show that the most prescribed medication for women was bisphosphonate group's product “Fosavance”, but for men – bisphosphonate group's “Risendros”.

KEY WORDS: osteoporosis, risk factors of osteoporosis, denosumab, menopause, questionnaire, reimbursed prescription, interview.

SATURS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS.....	6
IEVADS.....	7
1. LITERATŪRAS APRAKSTS.....	9
1.1. Kaulu raksturojums	9
1.1.1. Kaulaudu šūnas.....	9
1.1.2. Kaulu attīstība.....	10
1.1.3. Kaulu veidi.....	11
1.2. Osteoporoze.....	11
1.3. Kaulu vielmaiņa.....	12
1.3.1. Kaulu remodelācijas cikls.....	12
1.3.2. Kaulaudu funkcijas regulācijas sistēmiskie faktori.....	13
1.4. Osteoporozes riska faktori.....	17
1.5. Osteoporoze vīriešiem.....	21
1.6. Osteoporozes diagnosticēšana.....	22
1.6.1. Osteoporozes skala.....	22
1.6.2. Osteoporozes radioloģiskās diagnostikas metodes.....	23
1.6.3. Kaulu vielmaiņas marķieri.....	24
1.7. Medikamenti osteoporozes ārstēšanai.....	24
2. MATERIĀLI METODEDES.....	31
2.1. Intervija.....	31
2.2. Anketēšana.....	31
2.3. Receptu analīze.....	32
2.4. Datu apstrāde.....	32
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA.....	33
3.1. Intervijas analīze.....	33
3.2. Īpašo receptu analīze.....	34

3.2.1. Kompensējamo zāļu sarakstā iekļautie osteoporozes medikamenti.....	34
3.2.2. Īpašo recepšu atlase “Euroaptieka A5”.....	44
3.2.3. Sievietēm izrakstīto kompensējamo osteoporozes medikamentu aprites analīze.....	46
3.2.4. Vīriešiem izrakstīto kompensējamo osteoporozes medikamentu aprites analīze.....	48
3.3. Anketu datu apkopošana	49
3.3.1 Pacientu dzimumu analīze	49
3.3.2. Pacientu diagnozes analīze	51
3.3.3. Osteoporozes riska faktoru analīze sieviešu vidū	54
3.3.4. Osteoporozes riska faktoru analīze vīriešu vidū.....	55
3.3.5. Medikamentu sadalījums sievietēm atkarība no uzstādītas diagnozes.....	57
3.3.6. Medikamentu sadalījums vīriešiem atkarība no uzstādītas diagnozes.....	59
3.3.7. D3 vitamīna lietošana pacientu vīdu.....	60
3.3.8. Ca un D3 uztura bagātinātāju lietošana pacientu - sieviešu un vīriešu – vidū.....	61
3.3.9. Blakusparādību sastopamības biežums.....	62
SECINĀJUMI.....	65
PATEICĪBAS.....	66
LITERATŪRAS SARAKSTS.....	67
1.pielikums Jautājumi ārstam.....	72
2.pielikums Ankete farmaceitiem.....	73
3.pielikums Ankete pacientiem.....	74

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

- ASV – Amerikas Savienotās Valstis
- BF - bisfosfonāti
- CSF-M - monocītu koloniju stimulējošais faktors
- CatK - katepsīns K
- DEXA - duālās enerģijas rentgena absorbcimetrija
- DT – datortomogrāfija
- ES – Eiropas Savienība
- GH – augšanas hormons
- HAT - hormonu aizstājterapija
- IGF - 1, 2 – insulīnam līdzīgais augšanas faktors – 1, 2
- IL - 1, 6, 8 – interleikīns – 1, 6, 8
- LEKMI - Latvijas Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūts
- OPG – osteoproteģerīns
- PTH – paratireoīdais hormons
- PVO – Pasaules Veselības organizācija
- QCT - kvantitatīvā datortomogrāfija
- QUS - kvantitatīvā ultrasonoskopija
- RANK – kodola faktora kapa β receptora aktivators
- RANKL - kodola faktora kapa β receptora ligands
- RF – riska faktors
- SERM - selektīvie estrogēnu receptoru modulatori
- SN - standartnovirze
- SOTI – Mugurkaula osteoporozes terapeitiskā intervence (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*)
- T3 - trijodtironīns
- TGF- β – transformējošais augšanas faktors- β
- TNF - audzēju nekrozes faktors
- TR α – tireoīdhormona α receptors
- TROPOS – Perifērās osteoporozes ārstēšana (*Treatment Of Periferal Osteoporosis*)
- ADT – androgēnus deprivējošā terapija
- MALEO - Male Osteoporosis
- SHBG – dzimumhormonus saistoša olbaltumviela

IEVADS

Osteoporoze ir skeletal saslimšana, ko raksturo samazināts kaulu minerālbīvēums un kaulu mikroarhitektonikas bojājumi. Tāpēc kauli kļūst trausli un būtiski palielinās to lūzumu iespējamība. Lūzumi izraisa sāpes, būtiski ierobežo kustības, rada nespēju veikt ikdienas darbu, kā rezultātā cilvēkam samazinās dzīves kvalitāte un/vai viņš kļūst par aprūtinājumu saviem radniekiem vai apkārtējiem. Pēc gūžas kaula kakliņa lūzuma cilvēks bieži kļūst ne tikai atkarīgs no citiem, bet šis lūzumu veids ir ar salīdzinoši lielu mirstības risku (virs 30%) [1].

Pasaules Veselības Organizācija atzinusi osteoporozi par vienu no 10 būtiskām un invaliditāti izraisošām slimībām [gaz]. Osteoporoze ir viena no biežākajām slimībām, konstatē gan sievietēm, gan vīriešiem visās pasaules valstīs, un kas rada būtisku sociālo un ekonomisko slogu. Starptautiskā osteoporozes fonda (*International Osteoporosis Foundation (IOF)*) pētījumu rezultāti liecina, ka ar osteoporozi slimo katra trešā sieviete, nerasniedzot pusmūžu, un katrs astotais vīrietis. IOF prognoze: 2050. gadā šī klusā kaulu trausluma slimība varētu iegūt epidēmisku raksturu attīstītajās valstīs [2].

Pašlaik pasaulē ir vairāk nekā 200 miljoni osteoporozes pacientu, tikai Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) ir 44 miljoni slimnieku ar šādu diagnozi. ASV un ES apmēram 30% sieviešu ir osteoporoze, bet 40% no viņām ir viens vai vairāki osteoporotiski lūzumi [1]. Pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) datiem, tipiskie osteoporozes lūzumi ir plaukstas locītavas pamatnes – 24%, gūžas kaula kakliņa – 21%, mugurkaula skriemeļu lūzumi – 16%, citi – 24% un augšdelma lūzumi – 9%. Katrai trešajai pieaugušai sievietei un katram piektajam pieaugušam vīrietim dzīves laikā pēc 50 gadu vecuma rodas viens vai vairāki osteoporotiski lūzumi [2].

Osteoporoze kļuvusi par vienu no aktuālākajām veselības aprūpes problēmām visā pasaulē un rada ievērojamas izmaksas veselības aprūpē kopumā [gaz]. Osteoporoze ir svarīga sabiedrības veselības problēma, kas būtiski ietekmē saslimstību un mirstību. Tā asociējas ar dažādiem kaulu lūzumiem, ilgstošu hospitalizāciju un lieliem izdevumiem. Slimībai arī ir liela sociālekonomiska problēma un, nenoliedzami, jebkuras attīstītas valsts nosacīts finansiāls slogs. Rodas gan tieši izdevumi veselības uzturēšanai, gan palielinās netiešie izdevumi, kad pacients pazaudē savu neatkarību un viņa dzīves kvalitāte ir atkarīga no apkārtējiem [1].

Ir svarīgi savlaicīgi diagnosticēt slimību, lai tiktu nozīmēta atbilstoša farmakoterapija un tiktu novērsta smagākā osteoporozes komplikācija – kaulu lūzumi. Izvēloties medikamentu, jāņem vērā viss lūzumu risku palielinošo nosacījumu komplekss, kur svarīgākie riska faktori ir

pacienta vecums un dzimums, kā arī mazkustīgs un neveselīgs dzīvesveids, ģenētiskā predispozīcija un glikokortikoīdu ilgstoša lietošana.

Maģistra darba **mērķis** izpētīt osteoporozes medikamentu lietošanas specifiku pacientu, farmaceitu un ārstu skatījumā un analizēt osteoporozes medikamentu apriti "Euroaptiekā A5".

Pētījumam tika izvirzīti šādi **darba uzdevumi**:

- 1) Apkopot un analizēt zinātniskajā literatūrā pieejamo informāciju par osteoporozes slimības attīstības mehānismiem, diagnosticēšanu un farmakoterapiju.
- 2) Noskaidrot ārsta endokrinologa viedokli par osteoporozes kā slimības specifiku.
- 3) Aptaujāt osteoporozes pacientus aptiekā „Euroaptiekā A5”, lai spriestu par osteoporozes medikamentu lietošanas specifiku, diagnožu kodu un noteiktu riska faktoru izplatību šo pacientu vidū.
- 4) Izmantojot pacientu anketu datus, noteikt osteoporozei raksturīgo pazīmju sastopamību slimības skarto pacientu vidū.
- 5) Atlasīt īpašās receptes par laika periodu no 2015. gada 1. janvāra līdz 2015. gada 1. maijam aptiekā "Euroaptiekā A5", lai analizētu osteoporozes kompensējamo medikamentu apriti.
- 6) Noskaidrot osteoporozes medikamentu īpatsvaru atkarībā no diagnožu kodiem.

Pētījuma pamatā ir dati, kas iegūti no ārsta intervijas, apkopojot anketa rezultātus un analizējot „Euroaptiekā A5” atlasītās īpašās receptes osteoporozes ārstēšanai.

Darba struktūra: Darbs nosacīti sastāv no divām daļām, pirmajā daļā apkopoti teorētiskie materiāli par slimības attīstības mehānismiem, diagnosticēšanu un farmakoloģisko terapiju.

Darba otro daļu veido pētījumu rezultāti.

Maģistra darbs ir izstrādāts LU Medicīnas fakultātes Farmācijas programmā.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Kaulu raksturojums

1.1.1. Kaulaudu šūnas

Kaulaudi ir specializēti saistaudi ar ļoti cietu mineralizētu ekstracelulāro matricu un ārkārtīgi blīvu asinsvadu tīklu. Kaulaudu būtiska īpašība ir to pastāvīga gatavība pārveidošanās procesam, pielāgojoties mainīgai fiziskai slodzei, hormonālajam fonam, kalcija maiņai un vitamīnu patēriņam. Minētos procesus nodrošina kaulaudu šūnas, lai gan tās veido tikai 2% no kaulu masas [3].

Kaulaudos ir trīs veidu šūnas :

1. Osteoblasti - ir kaulu veidojošās šūnas. Tās ir daudzstūrainas vai ovālas formas kodolainas šūnas, kas veido epitelioidālo slāni . Tās sintezē kaulaudu ekstracelulārā matricas organiskos komponentus, no kuriem 90% ir I tipa kolagēns. Osteoblastu darbības rezultātā veidojas arī citas olbaltumvielas, kas regulē ekstracelulārā matricas mineralizāciju (piemēram, sārmainā fosfatāze), kaulaudu pārveides procesus (interleikīns-6 (IL-6), monocītu koloniju stimulējošais faktors (CSF-M), kodola faktora kapa β receptoru ligands (RANKL) un citus). Osteoblasta galvenās funkcijas, var raksturot, kā sekretoras: diferencētais osteoblasts, kas zaudējis spēju mitotiski dalīties, koncentrējas uz kaulaudu ekstracelulārā matricas makromolekulāro komponentu sintēzi un sekrēciju [4].
2. Osteocīti – ir osteoblasti, kas pilnīgi pabeiguši savu diferenciāciju un ir no visām pusēm ietverti mineralizētā matricā. Osteocīti ir spējīgi modificēt ārpusšūnas matricas sastāvu. Piemēram, parathormona ietekmē osteocīti absorbē kalcija jonus no audu šķidrums un pa osteocītu ķēdīti transportē šos jonus uz asinsvadiem [5]. Ja parathormona koncentrācija asinīs ir augsta 12 un vairāk stundas, osteocīti sāk sekretēt RANKL molekulas, kas veicina osteoklastu veidošanos. Osteocīti arī darbojas kā mehanosensorās šūnas – sekretē osteoprotegerīnu (OPG), kas nomāc osteoklastu veidošanos [4].
3. Osteoklasti – ir lielas daudzkodolu šūnas, kuras diferencējas hemopoētiskos audos, no kurienes tās ar asins straumi tiek aiznestas uz kaulu ārējo un iekšējo virsmu. Osteoklastu funkcija ir tieši pretēja osteoblastu funkcijai: osteoklasti resorbē kaulaudus [5]. Galvenie citokīni, kuru ietekmē veidojas osteoklasti, ir RANKL, CSFM un IL-6. CSF-M ietekmē

preosteoklasti sāk ekspresēt kodola faktora kapa β receptoru aktivatora (RANK) molekulas, kas savienojas ar osteoblastu RANKL molekulām. Tas veicina preosteoklastu diferenciāciju par osteoklastiem. Parathormons stimulē RANKL un nomāc OPG ekspresiju. Līdz ar to, veidojoties lielam daudzumam jaunu osteoklastu, tiek stimulēti kaulaudu noārdīšanās procesi un kalcija līmenis asinīs pieaug. OPG veic osteoklastoģenēzes nomācējfaktora funkciju, jo traucē RANKL un RANK mijiedarbību [4].

1.1.2. Kaulu attīstība

Kaula sistēma ir dzīva sistēma: visā cilvēka dzīves laikā kaulos norisinās divi pretēji vērsti procesi – veco kaulaudu noārdīšanās (resorbcija), ko veic šūnas - osteoklasti, un jaunu kaulaudu veidošanās, ko veic kaulveides šūnas - osteoblasti. Gada laikā tiek pārbūvēti divi līdz četri procenti skeleta. Tas nozīmē, ka viss skelets pilnībā atjaunojas 10 - 20 gados [6].

Izšķir trīs attīstības fāzes:

- Augšanas fāze - līdz pat 90% no kaulu masas veidojas skeleta augšanas periodā, t.i., līdz slēgušās epifizes augšanas zonas [7]. Ir pierādīts, ka neiznēsātiem bērniem jau pirmsskolas vecumā ārsti diagnosticē samazinātu kaulaudu blīvumu. Tieši neiznēsātību vērtē kā osteopēnijas un fiziskās attīstības aiztures pamatu: jo mazāks ir bērna dzimšanas svars, jo lielāks risks osteoporozes attīstībai. Pirmsskolas vecuma posmā bērna skelets intensīvi attīstās un nobriest, tādēļ svarīgi vecākiem būtu apzināties, ka maksimālu kaulu masu sasniegt ir iespējams ar veselīgu dzīvesveidu (fiziskās aktivitātes, pietiekama uzturēšanās saulē, sabalansēts uzturs ar nepieciešamo kalcija un D vitamīna devu ikdienas ēdienreizēs utt.). Meitenēm maksimālā kaulu masas veidošanās, kad paaugstinās estrogēnu līmenis, augšanas faktoru un osteokalcīna līmenis, sakrīt ar mēnešreižu sākšanās vecumu [6].
- Konsolidācijas fāze – sākas no 17 gadiem un turpinās līdz 30 gadu vecumam. Maksimālā kaulaudu masa cilvēkam izveidojas 18 - 25 gadu vecumā. Pēc tam ir iespējams tikai neliels kaulu masas pieaugums.
- Involūcijas fāze - sākas starp 35 - 40 gadu vecumu, kad resorbcijas procesi pārņem kaulu veidošanās procesus. To novēro abiem dzimumiem, bet sievietēm maksimālā kaulu mineralizācija ir zemāka un daudz straujāk progresē kaulu masas zudums pēc menopauzes iestāšanās. Olnīcas pārstāj izstrādāt estrogēnus, un kauli, trūkstot

estrogēniem, nesaņem pietiekamā daudzumā kalciju. Samazināts estrogēnu līmenis asinīs arī veicina osteoklastu nobriešanu un aktīvāku kaulu resorbciju. Rezultātā sākas osteoporozes attīstība [7].

1.1.3. Kaulu veidi

Skelets ir dinamisks un dzīvs orgāns, tas sastāv no vairāk nekā 200 kauliem ar mehānisku, aizsargājošu un metabolu funkciju. Ir divi kaulu veidi:

- Kortikālais kauls – veido visu kaulu ārējo daļu (ap 80% no kopējās skeleta masas), atjaunojas 2 - 3% gadā. Kauls ir cīpslu, muskuļu piestiprināšanās vieta, aizsargā iekšējos orgānus, nodrošina cietības funkciju;
- Trabekulārais kauls – ir porains iekšēji saistītu tiltiņu tīkls, veido kortikālo kaulu iekšējo balstu (ap 20% no kopējās skeleta masas). Raksturīga cietība, elastība, tiem ir augstāks vielmaiņas līmenis nekā kortikāliem kauliem. Koncentrēti garo kaulu galos, skriemeļos un iegurnī.

Kauls sastāv no organiska matricas (osteoida), minerālvielām un kaulu šūnām (osteoblastiem, osteocītiem un osteoklastiem). Kaula matricu galvenokārt veido kolagēna šķiedras (65%) un nekologēnie proteīni – osteokalcīns (20%), kā arī dažādi augšanas faktori, kuriem ir būtiska nozīme kaulu šūnu attīstībā un nobriešanā [8].

1.2. Osteoporoze

Osteoporoze ir sistēmiska kaulu slimība, kurai raksturīga samazināta kaulaudu masa un strukturālas kaulu pārmaiņas, kas nosaka palielinātu kaulu trauslumu un to lūzumu risku. Lūst tikai trausli kauli, kuros ir kaula mikroarhitektonikas bojājumi – kaulu starptrabekulu telpas palielināšanās un kaulu kortikālā slāņa sarūkšana, kas mazina kaulu blīvumu. Kaula struktūra kļūst poraināka, kauls – tievāks, caurspīdīgāks. Tā rezultātā samazinās kaula stiprība, kas palielina kaula trauslumu, un būtiski pieaug tā lūzuma risks.

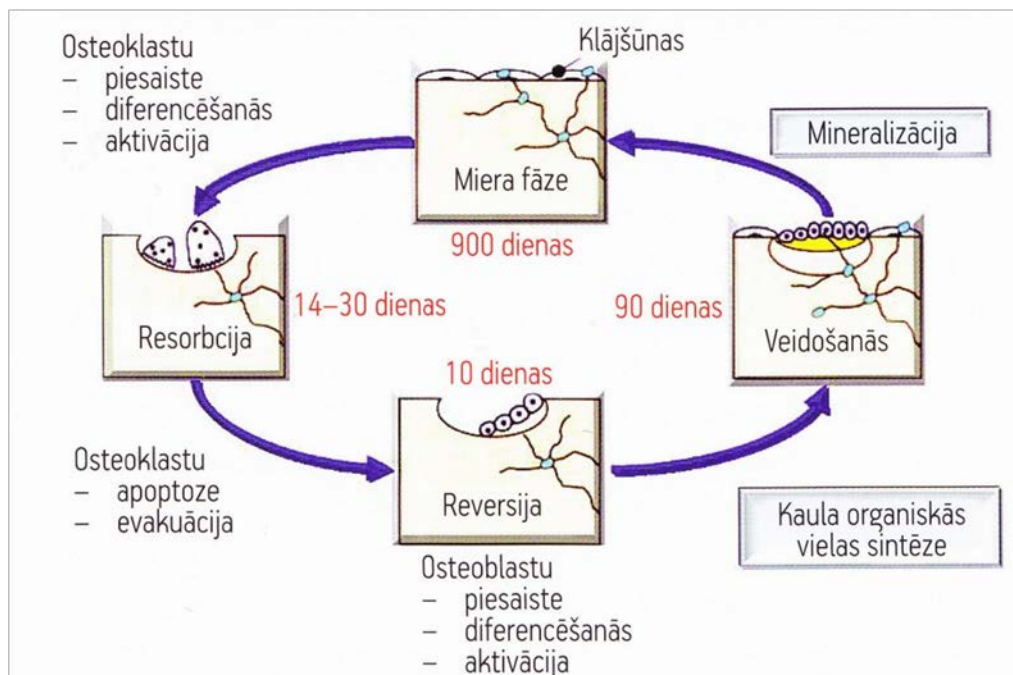
Osteoporozes gadījumā kaulu masas zudumu novēro gan trabekulāros, gan kortikālos kaulos, taču daudz straujāk tas norit trabekulāros kaulos, jo tajos ir paaugstināta metabolā aktivitāte. Kortikālos kaulos palielinās kaula plātnišu porainība, bet samazinās kaulu tiltiņu biezums un

notiek to pārrāvums (mikrolūzumi). Tā kauls zaudē gan savu stiprību, gan arī elastīgumu. Palielinoties vecumam, sievietes zaudē vidēji 35 - 50% trabekulāro kaulu masas un 25 - 30% no kortikālo kaulu masas, bet vīrieši zaudē 15 - 45% no trabekulāro kaulu un 5 -15% no kortikālo kaulu masas [9].

1.3. Kaulu vielmaiņa

1.3.1. Kaulu remodelācijas cikls

1. Miera fāze – kaulu smadzeņu cilmes šūnas piesaistās kaula virsmai. Šajā fāzē kaula virsma ir neaktīva, nenotiek ne kaula resorbcijas, ne formēšanās procesi.
2. Resorbcijas fāze – procesā veidojas osteoklastu prekursori, kas RANKL ietekmē diferencējas par osteoklastiem. Šo procesu ietekmē gan citokīni, gan augšanas faktori. Bet, RANKL savienojoties ar nobrieduša osteoklasta RANK (receptoriem), veidojas dažādas skābes un izdalās proteolītiskie fermenti, katepsīns. Skābie produkti pa osteoklasta roboto saskares virsmu ar osteoblastu nonāk telpā starp osteoblastu un osteoklastu. Normālos apstākļos pH uz osteoblastu virsmas ir līdzīgs kā ķermeņa pH (7,36 – 7,42), bet RANKL-RANK savienošanās rezultātā osteoklastā izveidojas skābie produkti, kas pa osteoklasta bārkstiņām nokļūst uz to piestiprināšanās vietas pie osteoblasta un tur rada skābu vidi (pH ap 5,2). Skābā vide šķīdina atsevišķus laukumus mineralizētā kaula matiksā, veidojot resorbcijas lagūnas.
3. Reversā fāze – kaulu noārdīšanās process norimst, kaulu celmsūnas (*progenitor*, osteoblastu prekursori) proliferē un diferencējas par osteoblastiem, kas migrē tālāk uz resorbcijas lakūnām, veidojot tā saucamo „cementa līniju”.
4. Formēšanās fāze – osteoblasti veido jaunā kaula matiksū, kas sākotnēji nav mineralizējies, to sauc par osteoīdu, tiek aizpildītas resorbcijas lagūnas. Osteoīds vēlāk mineralizējas, 90% no osteoīda veido I tipa kolagēns [7].



1.3.1.1.att. Kaula remodelācijas cikls [7]

Kopumā kaulu remodelācijas process ilgst 4 - 8 mēnešus un norisinās visu dzīvi. Katru gadu atjaunojas apmēram 20% no visiem kaulaudiem. Vesela skeleta kaula remodelācija ir atkarīga no RANKL – RANK – OPG savstarpējām attiecībām, pieaugot vecumam, kaula remodelācija mainās un būtiski pastiprinās kaula noārdīšanās daļa (palielinās RANKL, bet samazinās OPG). Līdz ar to palielinās kaulu trauslums un lūzumu iespējamība [4].

1.3.2. Kaulaudu funkcijas regulācijas sistēmiskie faktori

Visu kaulaudu šūnu diferenciācijas procesus koordinēti un ļoti stingri kontrolē sistēmiskas un lokālas darbības regulējošie faktori, kuri izrāda savu aktivitāti ne tikai augšanas un attīstības procesā, bet visas dzīves laikā, ietekmējot kā osteoblastus, tā arī osteoklastus. Galvenie sistēmiskie faktori kaulaudu funkciju regulēšanā ir hormonālie faktori [3]:

- Augšanas hormons (*growth hormone*, GH). Izstrādā hipofīzes priekšdaiva, ir galvenais starp tiem faktoriem, kas nosaka kaulaudu kopējo masu organismā un cilvēka augumu. GH regulē kaulu garenisko augšanu un līdz ar to ķermeņa augšanu. Turklāt GH regulē osteoblastu anabolisko funkciju un kaulaudu osteoklastisko resorbciju [10]. GH iedarbība uz kauliem noris divās fāzēs. No sākuma pastiprinās resorbcija, kuru nosaka remodelēšanas vienību skaita

palielināšanās. Šī resorbcijas pastiprināšanās noved pie kopējās kaulaudu masas samazināšanās, kas turpinās pirmo sešu mēnešu laikā pēc hormona ievadīšanas. Pēc tam iestājas otrā fāze, kurā kaulaudu jaunveidošanās dominē pār resorbciju. Pēc 12 mēnešu ārstēšanas ar hormonu slimnieku kaulaudu masa atjaunojas un turpmāk palielinās [3].

- Paratireoīdais hormons (*parathyroid hormone*, PTH). Pēc struktūras ir vienvirknes polipeptīds, ko sekretē paratireoīdā dziedzera šūnas. PTH sekrēciju stimulē zema Ca^{2+} koncentrācija asinīs. PTH osteoblastos stimulē kaulaudu osteoīda biosintēzi. PTH pastiprina RANKL produkciju, ko veic osteoblasti, t.i., proteīnu faktora (liganda) produkciju, kas stimulē osteoklastoģenēzi. Arī nomāc OPG ekspresiju, kas savukārt nomāc osteoklastu veidošanos. Tādējādi līdz ar osteoblastu aktivitāti pastiprinās arī osteoklastu aktivitāte un kaulaudu osteoklastiskā resorbcija, kaut arī osteoklastiem nav PTH receptoru. Citiem vārdiem, PTH izraisa vispārēju kaulaudu vielmaiņas paātrināšanos. Fizioloģiski visnozīmīgākā funkcija ir Ca^{2+} koncentrācijas paaugstināšana asins serumā (tas darbojas pretēji kalcitonīnam). Parathormons atvieglo Ca^{2+} uzsūkšanos tievajās zarnās, stimulējot D3 vitamīna aktīvās formas veidošanos nierēs [3, 11].

- Kalcitonīns. Polipeptīds, kas sastāv no 32 aminoskābām, to izstrādā vairogdziedzera C šūnas. Kalcitonīna sekrēciju stimulē paaugstināta Ca^{2+} koncentrācija asinīs.

Kalcitonīns veicina kaulu kalcifikāciju, tieši inhibējot osteoklastu darbību [12]. Šis hormons pazemina Ca^{2+} koncentrāciju asins serumā, jo nomāc kaulaudu osteoklastisko destrukciju. Šīs darbības pamatā ir kalcitonīna ietekmē uz šūnu – osteoklastu priekšteču – proliferāciju un uz osteoklastu funkcionālo aktivitāti [3].

Nozīmīga ir arī kalcitonīna spēja mazināt kaulu sāpes (sevišķi mugurkaula) pie osteoporozes, ko saista ar prostaglandīnu sintēzes kavēšanu un β -endorfīnu izdales stimulāciju smadzenēs [13].

- Estrogēnie un androgēnie hormoni. Kā estrogēni, tā arī androgēni samazina remodelēšanas tempu un aizkavē kaulvielas zudumu. Remodelēšanas ciklu skaits samazinās sakarā ar osteoklastu un osteoblastu diferencēšanās palielināšanos. Turklāt dzimumhormoni ietekmē nobriedušo kaulu šūnu dzīves ilgumu: estrogēni paātrina osteoklastu apoptozi, androgēniem ir pretēja antiapoptotiska ietekme uz osteoblastiem un osteocītiem.

Eksperimentos ar pelēm, kurām ir izslēgti estrogēnu receptoru gēni, novēroja kopējās kaulu masas samazināšanos.

Estrogēnu līmeņa pazemināšanās menopauzes laikā noved pie pastiprinātas kaulu resorbcijas, jo osteoklastu diferencēšanās paātrinās, bet osteoklastu apoptoze aizkavējas. Tāpēc kopējā kaulu masa samazinās. Savukārt testosterons stimulē kaulvielas periostālo nogulsnešanos tādēļ pieaugušo vīriešu kaulu masa pārsniedz sieviešu kaulu masu [3].

- Tiroīdhormoni. Hipotireoīdisma gadījumā augšanas procesi bērniem palēninās, tas nozīmē, ka notiek kaulu attīstības aizkavēšanās [14]. Tireotoksikozes gadījumā notiek kaulaudu remodelācijas procesa paātrināšanās – pastiprinās kā resorbcijas ātrums, tā arī kaulu veidošanas ātrums. Bet tā kā osteoklasti ir jutīgāki pret tiroīdhormonu pārpalikumu, prevalē kaulu resorbcija, kas noved pie kaulu masas samazināšanās [15]. Pāragra kaulu nobriešana bērniem noved pie agrīnas epifizāro augšanas zonu slēgšanās, un kaulu augšana garumā apstājas [14].

Tireotoksikoze asociējas ar paātrinātu kaulu remodelāciju, kaulu blīvuma samazināšanos, ar osteoporozi un ar kaulu lūzumu riska palielinājumu. Izmaiņas kaulu metabolismā noved pie negatīva kaulu līdzsvara, hiperkalciūrijas un dažreiz pie hiperkalciēmijas. Tireotoksikozes slimniekiem notiek trabekulārā kaula samazināšanās tikai par 2,7% un par 32% palielinās kortikālā kaula porainība. Turklāt osteoīda apjoms nemainās, tas nozīmē, ka tā nav osteomalācija [16].

Pēdējo desmit gadu pētījumu rezultāti apstiprina trijodtironīna (T3) piedalīšanos regulācijā kā osteoblastu un osteoklastu funkciju. Uz osteoblastiem T3 darbojas caur tiroīdhormona α receptoriem (TR α), stimulējot osteokalcīna sintēzi, pirmā tipa kologēnu, sārmaino fosfatāzi. T3 iedarbība uz osteoklastiem izpildās ar IL-1, IL-6, prostaglandīna E2 un citu citokīnu stimulācijas palīdzību, kas ir iesaistīti osteoklastoģenēzē. Tādā veidā eksperimentālo pētījumu rezultāti liecina par duālista klātbūtni. No vienas puses tā ir ietekme uz osteoblastu poliferāciju un apoptozes procesiem – kā rezultāts, kaulu veidošanas stimulācija. No citas puses, pretiekaisuma citokīnu stimulācija, kas modulē osteoklastoģenēzi – kā rezultāts, kaulu resorbcija [17, 18, 19].

- Kalcitriols. Nonācis asinīs, darbojas kā hormons, jo kalcitriola sintēze un turpmākā darbība norit saskaņā ar principiem, kas raksturīgi visu hormonu darbībai, t.i., pēc atgriezeniskās saites principa. Kalcitriola sintēzi nierēs regulē PTH, kura daudzums savukārt atkarīgs no Ca²⁺ un fosfora koncentrācijas serumā. Tieši kalcitriols turpmāk veic visas D vitamīnam piemītošās funkcijas – ietekmē Ca²⁺ un fosfora vielmaiņu cilvēka organismā. Arī veicina Ca²⁺ uzsūkšanos zarnu traktā un Ca²⁺ reabsorbciju nieru kanāliņos – tā galvenais uzdevums ir uzturēt fizioloģisku Ca²⁺ koncentrāciju serumā [20].

- D3 vitamīna iedarbība uz kaulaudu šūnām ir komplicēta – to nosaka apstākļi, to skaitā arī tā modulējošā ietekme uz augšanas faktoru un citokīnu virknes sintēzi un aktivitāti (IL-1 α , IL-6 aktivācija, IL-8 nomākšana). D3 vitamīna darbības ievirze lielā mērā ir atkarīga no devas lieluma, kādā to lieto. Fizioloģiskās devās, kādās to parasti izmanto ārstnieciskā praksē, D3 vitamīns nomāc PTH izraisīto osteoklastoģenēzes stimulatora RANKL ekspresiju. Sakarā ar šo nomākšanu palēninās PTH raksturīgā kaulaudu resorbcija. Lielākās devās D3 vitamīns turpretim pastiprina RANKL ekspresiju. Tas noved pie osteoklastoģenēzes pastiprināšanās un kaulaudu osteoklastiskās resorbcijas intensifikācijas [21].

D3 vitamīns ietekmē arī osteoblastus. Šī ietekme ir anaboliska un veicina diferenciāciju. Anaboliskais efekts tiek sasniegts tāpēc, ka notiek transformējoša augšanas faktora- β (TGF- β) saimes ekspresijas stimulācija, kā arī to receptoru ekspresijas stimulācija, tāpat arī anabolisko augšanas faktoru - insulīnam līdzīgā augšanas faktora-1 (IGF-1) un faktora-2 (IGF-2) receptoru un proteīnu, kas saistās ar IGF receptoriem, stimulācija. Turklāt fizioloģiskās devās D3 vitamīns pastiprina neliela proteīna kalbindīna-D biosintēzi, ko veic osteoblasti un kas aizsargā tos no apoptozes, kuru izraisa glikokortikoīdie hormoni un audzēju nekrozes faktors (TNF) [22].

- Glikokortikoīdie hormoni farmakoloģiskās koncentrācijās veicina osteoporozes attīstību un kaulaudu aseptisko nekrozi. Šīs parādības, kas ir sevišķi izteiktas gūžas kaula proksimālās daļas spongiozajā vielā, nereti beidzas ar kaulu lūzumiem. Trabekulu masa samazinās par 50 - 80%. Glikokortikoīdu iedarbība izpaužas tādējādi, ka osteoblasti aktīvāk producē tādus faktorus kā, piemēram, RANKL, kas veicina osteoklastoģenēzi. Tas noved pie pastiprinātas kaulaudu resorbcijas. Ne mazāk svarīgi ir arī tas, ka glikokortikoīdu ietekmē tiek nomākta kaulu veidošanās. Šī ietekme aizkavē osteoblastu diferenciāciju un vairošanos (replikāciju) un veicina osteoblastu un osteocītu masveida apoptozi [6].

1.4. Osteoporozes riska faktori

Kaulu stiprību nosaka virkne faktoru, piemēram, kaulu struktūra, kaulu lielums, kaulu ģeometrija, mikroarhitektonika, kaulu atjaunošanās spēja.

No PVO un Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas vadlīnijām izriet, ka galvenie RF ir [23]:

- 1) Samazināts KMB – viens no galvenajiem osteoporotisko lūzumu RF. Vecākiem cilvēkiem KMB prognostiskā vērtība ir lielāka. Ir pierādīts, ka KMB samazināšanās par 10% palielina kaula lūzuma risku par 50%.
- 2) Vecums – nozīmīgs RF. Piemērs – sievietei 50 gadu vecumā ar T skalas (jauna un vesela pieauguša cilvēka skala, kas norāda cilvēka KMB normas) rādītāju $<-2,5$ absolūtais 10 gadu risks ir 1,7%, bet sievietei ar tādu pašu T skalas rādītāju 80 gadu vecumā 10 gadu risks ir lielāks – 11,5%. Tātad ir vairāk nekā sešas reizes lielāka lūzuma riska iespējamība, pieaugot vecumam, bet KMB vērtībai esot vienādei [24].
- 3) Dzimums – sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem ir lielāks osteoporozes attīstības risks, jo ir mazāka kopējā kaulu masa. Kaulu masas zuduma ātrums vīriešiem ir lēnāks nekā sievietēm, īpaši salīdzinot ar sievietēm menopauzē [5]. Sievietes pēc 40 gadu vecuma ik gadu zaudē 0,5% kaulu masas, bet menopauzes laikā (6 līdz 10 gados) zūd pat 2 - 3% kaulu masas gadā. Turklāt pirmajos 5 - 8 pēcmeno pauzes gados kaulu masas zudums ir ļoti liels – pat 3 - 5% gadā. Turpretī vīriešiem pēc 50 gadu vecuma, kad lēnām sāk apsīkt dzimumhormonu veidošanās, kaulu masa zudums salīdzinājumā ar sievietēm ir mazāks – 0,3% gadā [24].
- 4) Lūzumu anamnēze ģimenē – vispāratzīts RF, pamatots ar epidemioloģiskiem un ģenētiskiem pētījumiem. Jebkuru lūzumu risks ir augsts pirmās pakāpes radniekiem. Riska nozīmīgums nedaudz lielāks ir gados jaunākiem pacientiem, bet nekādas atšķirības nav starp vīriešiem un sievietēm. Gūžas kaula kakliņa lūzums kādam no vecākiem paaugstina lūzumu risku neatkarīgi no KMB [23]. Ir zināms gēns, kas nepieciešams normālai biosintētiskai osteoblastu darbībai – Lrp5 gēns. Šī gēna nulles mutācija izraisa pelēm kaulu masa samazināšanos, jo tiek nomākta osteoblastu poliferācija un aktivitāte [3].
- 5) Smēķēšana - ietekmē kaulu atjaunošanos, un dažu nelielu pētījumu rezultāti rāda, ka tas ir PTH, D3 vitamīna un endokrīnās sistēmas nomākšanas dēļ. Ca^{2+} daudzuma uzsūkšanās

smēķētāju kuņģa - zarnu traktā ir parasti mazāka, kā arī ir pazeminās Ca^{2+} un PTH līmenis asins serumā. Arī ir atklāts, ka sievietēm – smēķētājām, menopauze iestājas agrāk nekā nesmēķētājām [11]. Smēķēšanas ietekmē mazinās estrogēnu izdale un pasliktinās mikrocirkulācija kaulaudos un līdz ar to samazinās kaulu masa. 23% lūzumu gadījumu smēķētājiem bija zems KMB – tas nozīmē, ka smēķēšana, pati par sevi it nopietns RF, neatkarīgs no KMB [5].

6) Alkohols - ASV zinātnieks Deniss A. Čakalakala savā pētījumā konstatējis, ka pārmērīga alkoholisko dzērienu lietošana izraisa kaulu masas zudumu, jo alkohols kavē osteoblastu aktivitāti. Kaula noārdīšanās procesi pakāpeniski sāk prevalēt, ja cilvēks regulāri, pārmērīgi lieto alkoholu. Alkohols kavē arī Ca^{2+} un citu minerālvielu uzsūkšanos. Tā kā alkohols izraisa kaulu masas samazināšanos, iespējams lielāks kaulu lūzumu risks un arī kaulu lūzumu saaugšana ir apgrūtināta [24]. Lūzumu risks ir lielāks tiem, kuri turpina smēķēt, nevis, kas smēķēšanu pārtraukuši. Tāpēc visiem pacientiem ar osteoporozi jāiesaka atbilstošu smēķēšanu [23].

7) Kofeīns - klīniskos novērojumos ir konstatēta saistība starp kofeīnu saturošu dzērienu (piemēram, kafijas, tējas, enerģijas dzērienu) lietošanu un biežākiem lūzumiem. Pierādīts, ka kofeīns samazina Ca^{2+} uzsūkšanos zarnās un pastiprina Ca^{2+} izdali caur nierēm, kā arī ir pierādīta kofeīna negatīvā ietekme uz kaulaudu attīstību. Galveno kofeīnu saturošo dzērienu kaitīgo ietekmi nosaka tas, ka tie konkurē ar piena produktiem uzturā, tā samazinot kopējo ar uzturu uzņemtā kalcija daudzumu [25]. Regulāra stipras kafijas dzeršana (divas krūzītes dienā) veicina kaulu blīvuma samazināšanos. Šo negatīvo kafijas ietekmi iespējams mazināt, dzerot kafiju ar pienu. Vēl vairāk – to iespējams kompensēt, izdzerot dienā glāzi piena, kas satur apmēram 300 mg kalcija [24].

8) Samazināts skeleta noslogojums – mazkustīgums, pilnīgs nekustīgums jeb imobilizācija, bezsvara stāvoklis, kad ķermenim pilnīgi trūkst slodzes, piemēram, kosmiska lidojuma laikā, tie visi ir nozīmīgi osteoporozes RF [26]. Kaula imobilizācijas laikā vienā mēnesī tiek zaudēts vairāk kaulu masas nekā divos menopauzes gados, 4 - 6% kaulu masas. Turpretī pārāk liela un regulāra fiziska aktivitāte meitenēm var izraisīt amenoreju, kas savukārt var izraisīt kaulu masas samazināšanos [6].

9) Iepriekšējs lūzums – anamnēzē ir prognostiski nozīmīgs attiecībā uz paaugstinātu jebkāda lūzuma risku tuvākā nākotnē. Īpaši lūzums gūžās, plaukstas pamatnē un mugurkaula skriemeļos [26].

10) Palielināts ķermeņa svars – D3 vitamīns deponējas taukaudos un nav pieejams vielmaiņai [21].

11) Samazināts ķermeņa svars (mazāks par 58 kg) – osteoporozē ir viena no retajām slimībām, ar kuru saslimt lielāks risks ir cilvēkiem, kam nav palielināts ķermeņa svars. Tas var būt par iemeslu nepilnvērtīgam, nesabalansētam uzturam, kā rezultātā samazinās kalcija un D3 vitamīna līmenis [24].

12) Nelīdzsvarots uzturs - līdztekus kalcijas un D vitamīnam liela nozīme kaulu veselības uzturēšanā visa mūža laikā ir arī līdzsvarotam uzturam un pietiekamam olbaltumu daudzumam tajā. Piemēram, jaunām sievietēm ar *anorexia nervosa* vai ļoti intensīvu fizisko slodzi (profesionālām sportistiem) bieži novēro aizkavētu menstruāciju sākšanos un mazāku maksimālo kaulu masu. Pētījumos pierādīts, ka pietiekams olbaltumu daudzums uzturā (0,8-1,0 g/kg dienā) aizkavē kaulu masas zudumu pacientiem pēc augšstilba kaula lūzuma, bet papildu olbaltumu lietošana pacientiem ar augšstilba kaula lūzumu dod iespēju labāk atgūt spēju kustēties un mazina slimnīcā pavadīto laiku pēc lūzuma [27].

13) Viens no osteoporozes iemesliem var būt pastiprināta vairogdziedzera funkcija – tireotoksikoze. Šajā gadījumā vairogdziedzera pastiprināti izdala hormonu, ko sauc par brīvo tiroksīnu (jeb FT4), kā rezultātā vienlaicīgi izmainās arī tireotropais hormons (jeb TTH). Šī hormona darbības ietekmē visi vielmaiņas procesi organismā norit straujāk, arī kaulu noārdīšanās. Šo rādītāju arī iespējams noteikt asins paraugā [28].

14) Medikamenti – ilgstoša (ilgāk par trim mēnešiem) dažu medikamentu lietošana, kuru blaknes ir kaulu masas samazināšanās [26]. Tie, piemēram, ir:

- Glikokortikoīdu (GK) grupas medikamenti - bloķē osteoblastu, pastiprina osteoklastu aktivitāti un kavē Ca^{2+} uzsūkšanos kuņģa – zarnu traktā. Tā kā GK nomāc šūnu proliferāciju un to fibroblastisko funkciju, kavē Ca^{2+} resorbciju zarnās un nierēs, kā arī kaulu kalcifikāciju, ilgstošas to lietošanas rezultātā iespējama osteoporozes attīstība [13]. GKS terapija pieder pie daudzu iekaisuma un autoimūno slimību pamatterapijas veidiem. GKS ir devas atkarīga ietekme uz lūzumu skaita pieaugumu. Pierādīts, kā lūzumu risku paaugstina pat neliela GKS

dienas deva (2,5 - 7,5 mg), pēc tādas nepārtrauktas un ilgstošas (90 dienas) terapijas, gūžas kaula kakliņa lūzumu risks palielinās 5 reizes un mugurkaula skriemeļu lūzuma risks – 5,9 reizes. Devai pieaugot, lūzumu risks turpina augt, pēc ilgstošas un nepartrauktas 10 mg prednizolona (vai tā ekvivalenta) lietošanas dienā, augšstilba kaula lūzuma risks palielinās 7 reizes un mugurkaula skriemeļu lūzuma risks – 17 reizes [29].

- Vairogdziedzera hormoni (vai pastiprināta to izdalīšanās) – ietekmē kaulvielas samazināšanos. Tireotoksikoze izraisa kaulu masas samazināšanos [13].
- A vitamīns - lielas vitamīna devas paātrina kaulu resorbciju un var kalpot par osteoporozes slimības iemeslu. Saskaņā ar Zviedrijas pētnieku datiem, lietojot diennaktī 1,5 mg A vitamīna, samazinās KMB par 10% gūžas kaula kakliņā un par 14% mugurkaulā un dubultoņas lūzumu risks [30].
- Androgēnus deprivējošā terapija (ADT) – viens no svarīgākiem OP cēloņiem, kas ir raksturīgs tikai vīriešiem. ADT lietošanas dēļ testosterona līmenis pazeminās aptuveni 2 nedēļās kopš terapijas sākšanas. Atklāts, ka ADT būtiski neietekmē 25(OH)D vitamīna, parathormona vai kalcija līmeni serumā, bet mainās kaulaudu resorbcijas un kaulveides marķieru līmenis [31].

15) Samazināts kalcija un D3 vitamīna līmenis – galvenais kaulu būvmateriāls, to nozīme ir normāla kaulaudu sastāva nodrošināšana. Kalcija uzsūkšanos veicina D3 vitamīns, kas organismā rodas tikai ultravioletā starojuma ietekmē. Nepietiekams D3 vitamīna daudzums un nepietiekama uzturēšanās saulesgaismā veicina kalcija līmeņa pazemināšanos un rezultātā samazinās arī kaulu masa [13]. Tiek norādīts, ka osteoporozes slimniekiem, lietojot 700 - 800 SV D3 vitamīna dienā kopā ar kalciju papildus ikdienas uzturam, gūžas kaula kakliņa lūzumu risks mazinās par 26%, bet neskriemeļu lūzumu risks – par 23% [21].

1.5. Osteoporoze vīriešiem

Tikai nesen arī vīriešiem osteoporoze kļuvusi par epidemioloģiski pamatotu faktu un nopietnu osteoporozes problēmu. Vecumā pēc 50 gadiem 13 - 30% vīriešucieš no kaulu lūzumiem osteoporozes dēļ. Vīriešiem osteoporozes attīstība notiek 10 gadus vēlāk nekā sievietēm, bet jau pēc 60 gadu vecuma, vīrieši zaudē 0,5 – 1% no KMB gadā un apmēram 30% no gūžas kaula lūzumiem rodas tieši vīriešiem. Un salīdzinot ar sievietēm, vīrieši 3 – 3 reizes vairāk pakļauti tādām sekām, ka invaliditāte un agrīna mirstība no gūžas kaula lūzuma [32]. Amerikāņu pētnieki prognozē, ka 2030. gadā osteoporozes dēļ, gūžas kaula lūzumu skaits vīriešiem pieaugs par 51,8% [33].

Vīriešu kauli ir platāki, lielāki un šiem kauliem ir lielāks šķērsriezuma laukums un citi biomehāniskie raksturlielumi, kas nosaka kaulu blīvuma palielināšanos un mazāku lūzumu risku. OP vīriešiem attīstās vēlāk nekā sievietēm, jo kaulu masas zudums notiek vēlāk un arī attīstās lēnāk. Salīdzinot ar sievietēm, vīriešiem kaulu masas maksimums ir par 10-15% lielāks un to nosaka androgēnu efekts [1].

Lai arī vīriešiem nenovēro tādu strauju hormonu līdzsvara maiņu kā sievietēm menopauzē, tomēr līdz ar vecumu vīriešiem samazinās dzimumhormonu sintēze un izdāle. Androgēni ir būtiski kaulu veidošanās procesos. Kopējā testosterona līmenis vidēji no 45 gadu vecuma katru gadu pakāpeniski pazeminās par 0.8%, bet brīvā un saistītā testosterona līmenis pazeminās par 2% gadā. Dzimumhormonus saistošo olbaltumvielu (SEX hormone binding globulin – SHBG) līmenis līdz ar vecumu palielinās, tāpēc samazinās brīvā jeb biopieejamā testosterona daudzums. Vīriešiem testosterona priekštecis ir estrogēns, kura līmenis arī pazeminās [31].

1.6. Osteoporozes diagnosticēšana

1.6.1. Osteoporozes skala

Latvijas Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta (LEKMI) kaulu fizioloģijas pētnieki ir izstrādājuši osteoporozes smaguma pakāpes noteikšanas puskvantitatīvo metodi. Šī fizioloģiskā osteoporozes diagnosticēšanas metode četru osteoporozes ballu sistēmā ir izstrādāta atkarībā no osteoreflsoterapeita atšķirīgas subjektīvas kaulaudu pretestības sajūtas izvērtējuma. Osteoreflsoterapeits, ievadot injekcijas adatu (0,8 x 40 mm) veselā (cietā un stiprā) kaulā, sajūt lielu kaulaudu pretestību. Turpretī, to ievadot dažādās osteoporozes smaguma pakāpēs izmainītā (porainā, trauslā) kaulā, var sajūst attiecīgi mazu, mazāku un pat atšķirīgi niecīgu kaulaudu pretestību (smagas osteoporozes gadījumā injekcijas adata dažkārt „iekrīt” kaulā).

Nulle osteoporozes balles jeb nav osteoporozes, t. i., normāls kauls, kas atbilst PVO osteoporozes dalījumam atkarībā no kaula minerālā blīvuma standartnovirzes (SN) [6].

1.1. tabula

Osteoporozes skala

<i>T skalas rādītāji (SN)</i>		<i>Kaulaudu pretestības rādītāji</i>	
$-1,0 < SN < +2,5$	<i>Nav osteoporozes</i>	<i>nulle osteoporozes balles</i>	<i>liela kaulaudu pretestība</i>
$-2,5 < SN < -1,0$	<i>Osteopēnija</i>	<i>viena osteoporozes balle</i>	<i>mazāka kaulaudu pretestība</i>
$SN < -2,5$	<i>Osteoporozē</i>	<i>divas osteoporozes balles</i>	<i>maza kaulaudu pretestība</i>
<i>SN < -2,5 un vismaz viens ar osteoporozē saistīts kaulu lūzums anamnēzē</i>	<i>smaga osteoporozē</i>	<i>trīs osteoporozes balles</i>	<i>niecīga kaulaudu pretestība (dažkārt adata „iekrīt” osteoporotiskā kaulā</i>

1.6.2. Osteoporozes radioloģiskās diagnostikas metodes

Osteoporozes diagnosticēšanai, izmanto šādas metodes:

- DEXA - duālās enerģijas rentgena absorbcimetrija (*dual-energy X-ray absorptiometry*). Saskaņā ar Starptautiskā osteoporozes fonda, Nacionālā osteoporozes fonda vadlīnijām un Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas 2005. gada Osteoporozes diagnostikas, profilakses un ārstēšanas vadlīnijām galvenā osteoporozes diagnostiskā metode ir DEXA [26]. DEXA ir „zelta standarts” kaulu minerālā blīvuma mērīšanai. Mērījumu veic mugurkaulā, gūžā vai perifērajos kaulos, izmeklējumam nepieciešamais laiks ir neliels, tas ir lētāks nekā datortomogrāfija, turklāt mērījumam ir augsta validitāte un tas paredz īpaši mazu radiācijas līmeni.

Jāņem vērā, ka slimības izcelsme ir multifaktoriāla, tāpēc ārstēšana un rezultāti nav atkarīgi tikai no KMB rādītājiem. Jāatceras, ka samazināts KMB tā nav diagnoze, tas ir visbūtiskākais RF osteoporozes tālākai attīstībai. Tāpēc ārstam nepieciešams noteikt un izvērtēt KMB rādītājus kopā ar citiem izraisīto lūzumu RF.

KMB noteikšanai, izmantojot DEXA, ir dažas nepilnības, tomēr tā ir galvenā KMB noteikšanas metode, jo pašlaik nav līdzvērtīgas alternatīvas, ko varētu plaši izmantot ikdienas ārstu praksē. Ar DEXA nosaka nevis precīzo audu radioloģisko densitāti, bet gan integrāli starp kortikālo un trabekulāro KMB, ko aprēķina datorsistēma un izsaka g/cm^2 [34].

- QUS - kvantitatīvā ultrasonoskopija. Metode nenosaka KMB, ultrasonogrāfiju izmanto, lai novērtētu osteoporotisku lūzumu risku. QUS pamatojas uz ultraskaņas ātruma un novājināšanās joslas platuma noteikšanu. Ar QUS izvērtē papēža kaulu, apakšdelma kaulus, apakšstilba kaulus, falangas un metatarsālos kaulus. Ultraskaņas vājināšanās platuma izkliedes un absorbcijas mērījumi korelē ar kaulu stiprību un trabekulu saistību. Metodes priekšrocības – nav dārga un pacients netiek apstarots ar jonizējošu starojumu [35].

- QCT - kvantitatīvā datortomogrāfija. To var veikt ar jebkuru spirāles datortomogrāfu (DT). DT sistēmai ir nepieciešama speciāla datorprogramma un kalibrēšanas fantoms. Datortomogrāfijai ir augstākas diagnostiskās iespējas atšķirt pacientus ar un bez osteoporotiskiem lūzumiem. Datortomogrāfija ļauj atsevišķi izmērīt kortikālā un trabekulārā

kaula blīvumu. Metodes negatīvā puse - lielā jonizējošā starojuma deva, ko saņem pacients, un augstās izmaksas [36].

1.6.3. Kaulu vielmaiņas marķieri

Kaulaudu vielmaiņas rādītāji jeb marķieri - ir specifiskas vielas, kas rodas kaulu vielmaiņas procesā un nonāk asinsritē un kurus nosaka laboratorijā paņemtajā pacienta asins paraugā. Papildinot osteodensitometrijā iegūtos datus ar kaulu vielmaiņas rādītāju līmeni asinīs vai arī veicot kaulu vielmaiņas rādītāju noteikšanu asinīs starp atkārtotiem osteodensitometrijas izmeklējumiem, var pilnīgāk un precīzāk izvērtēt kaulu veselību.

Balstoties uz Starptautiskā Osteoporozes fonda ieteikumiem un Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas izdotajām jaunākajām vadlīnijām, asinīs tiek rekomendēts noteikt sekojošus marķierus.

Kaulu vielmaiņas marķieru līmeņa izmaiņas atkarīgas no osteoporozes ārstēšanā lietotajiem medikamentiem, jo tiem ir dažāds iedarbības veids (piemēram, bisfosfonāti ietekmē kaulu noārdīšanos, stroncija ranelāts ietekmē kaulu noārdīšanos un veidošanos, teriparatīds ietekmē tikai kaulu veidošanos). Ja tiek uzsākta ārstēšanās ar bisfosfonātu grupas medikamentiem, no sākuma samazinās kaulu noārdīšanās marķieri un turpmākās ārstēšanas laikā samazinās arī kaulveides marķieru līmenis [37].

1.7. Medikamenti osteoporozes ārstēšanai

Osteoporozes terapijas galvenais mērķis ir samazināt kaulu lūzumu risku un/vai novērst nākamo ar osteoporozi saistīto lūzumu risku. Osteopēnijas pacientiem bez kaulu lūzumiem iesaka nefarmakoloģisko terapiju – regulāri uzturēties saulē, būt fiziski aktīviem, ar uzturu uzņemt pietiekami daudz kalcija un D3 vitamīna utt.

Pierādīts, ka visu grupu pretosteoporozes medikamenti samazina vertebrālo lūzumu risku, ja vienlaikus lieto kalciju un D3 vitamīnu pietiekamā devā. Taču ne visu

pretosteoporozes medikamentu grupām ir pierādīta spēja samazināt nevertebrālo lūzumu risku, it īpaši augšstilba kaula kakliņa lūzumu risku [23].

Ārstam vienmēr jācenšas kopā ar pacientu izvēlēties to medikamentu, kurš ir vispiemērotākais konkrētam pacientam, ņemot vērā tā iespējamās blakusnes, lietošanas veidu, darbības mehānismu un gaidāmos reālos ieguvumus [38].

- Bisfosfonāti (BF) – ir stabili pirofosfātu analogi, kuru potence atkarīga no sānu ķēdes struktūras un garuma. BF piemīt izteikta afinitāte pret kaulu apatītiem, ko pierādīja pētījumos *in vivo* un *in vitro*.

BF inhibē kaulu resorbciju, tādā veidā palēninot kaulaudu samazināšanos. Ārstēšanas laikā bisfosfonāti iekļaujas jaunu kaulaudu formēšanās procesā un saglabājas tur daudzus gadus, esot klāt vairākos kaulaudu reabsorbcijas un nogulsnešanās ciklos. – doctus. Bisfosfonāti nomāc osteoklastu pastarpināto kaulu resorbciju, palielinot to apoptozi [22].

Bisfosfonātu blakusparādības –bisfosfonātu preparātus jālieto kopā ar kalcija un D3 vitamīna preparātiem, jo bisfosfonātu terapijas laikā strauji samazinās kalcija līmenis asinīs, kas izraisa sūdzības par kaulu sāpju pastiprināšanos. Viens no būtiskākajiem medikamentu trūkumiem ir slikta uzsūkšanās kuņģa un zarnu traktā (mazāk par 1%), tā iespējamā aizturēšanās barības vadā, kas var radīt gremošanas trakta gļotādas iespējamus bojājumus (kuņģa čūlu, ezofagītu), tāpēc medikamenti jālieto tukšā dūšā, lai netraucētu uzsūkšanos, uzdzertot glāzi ūdens un ap 45 minūtēm atrodoties vertikālā stāvoklī, lai tablete nokļūtu kuņģī. Viens no tādiem preparātiem, ko var lietot kopā ar bisfosfonātiem ir alendronātu un holekalciferolu (vitamīnu D3) saturošais „Fosavance”. D3 vitamīns palielina gan kalcija, gan fosfātu absorbciju zarnās, kā arī regulē kalcija līmeni asinīs, kalcija un fosfātu ekskreciju, kaulu formāciju un kaulu resorbciju [13].

- Stroncija ranelāts ir jauns perorāli lietojams pretosteoporozes medikaments, kas sastāv no diviem stabiliem, neradioaktīviem divvērtīgiem katjoniem – stroncija atomiem – un organiskās daļas – vienas ranelīnskābes molekulas. Ranelīnskābes polaritātes dēļ tās uzsūkšanās, izkliede un saistīšanās ar olbaltumvielām plazmā ir vāja. Pēc ranelīnskābes uzsūkšanās tā ātri izdalās (eliminējas) neizmainītā veidā caur nierēm. Stroncijs vāji saistās ar plazmas olbaltumvielām, un tam piemīt augsta afinitāte pret kauliem. Tā koncentrācija kaulā sasniedz plato pēc apmēram triju gadu ilgas lietošanas. Divvērtīgais katjons – stroncijs – nemetabolizējas, tas nenomāc citohroma P450 enzīmus. Stroncija

ranelāts ir pirmais antiresorbīvais aģents, kas vienlaikus pastiprina kaulu formēšanos un samazina kaulu noārdīšanos.

Pēdējā laika pētījumi parāda, ka stroncija ranelātam ir dažādi darbības mehānismi, kas ietekmē kaulu šūnas. Stroncija ranelāts ir zināms kā ekstracelulāro kalcija jutīgo receptoru agonists. Stroncija ranelāts būtiski un atkarībā no devas lieluma divas trīs reizes pastiprina osteoblastu proliferāciju caur kalcija jutīgiem receptoriem. No otras puses, stroncija ranelāts stimulē osteoblastos OPG veidošanos, kas savukārt kavē osteoklastu tālāku dalīšanos un to aktivitāti. Pētījumos ir pierādīts, ka stroncija ranelāts kavē preosteoklastu pāreju par osteoklastiem, iedarbojoties uz dažādiem receptoriem, tie ne tikai kavē osteoklastu veidošanos, bet arī veicina osteoklastu apoptozi un nerada kaulu mineralizācijas defektus. Stroncija ranelātam ir pierādīts pozitīvs efekts uz kaulu formēšanos, tas stimulē DNS un kolagēna sintēzi.

Pirmais lielais kontrolētais, randomizētais klīniskais pētījums ar stroncija ranelātu bija divi daudzcentru randomizēti placebo kontrolēti dubultakie pētījumi (SOTI – Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention un TROPOS – Treatment Of Periferal Osteoporosis) ar stroncija ranelātu, lietojot to 2 g dienā sievietēm pēc menopauzes, kurām ir osteoporoze. Šajos pētījumos izvērtēja tā klīnisko efektivitāti. Abos pētījumos tika nomērītas 6740 sievietes – ar vidējo vecumu 69 gadi SOTI pētījumā un 77 gadi TROPOS pētījumā. Abu pētījumu ilgums pašlaik ir pieci gadi. Pacientēm, kas lietoja stroncija ranelātu trīs, piecus un vairāk gadus, veidojās normāli, slāņaini kaulaudi bez mineralizācijas defektiem (neparādās osteomalācijas pazīmes, piemēram, izliekšanās vai novājinājums) vai kaulu smadzeņu fibrozes.

SOTI rezultāti parādīja, ka stroncija ranelāta lietošana būtiski samazina skriemeļu lūzumu risku par 33%, salīdzinot ar placebo grupu, kas saņēma tikai kalciju un D vitamīnu.

TROPOS rezultāti pārliecinoši parādīja, ka stroncija ranelāta ietekme uz kaulu lūzumu risku samazināšanos ir ilglaicīga, tā lietošana pēcmenopauzes sievietēm skriemeļu lūzumus samazināja par 24% un neskriemeļu lūzumus par 15%, salīdzinot ar placebo grupu, kas saņēma kalciju un D vitamīnu [22].

- Hormonu aizstājterapija (HAT) – lieto aizstājējterapijā, ja ir primārs estrogēno hormonu deficīts un ar to saistīti traucējumi, piemēram, osteoporoze. Mūsdienās HAT lietošanai ir konkrētas indikācijas – klimaksa klīniskās izpausmes. Kā pozitīva blakne tiek novērota arī palēnināta KMB samazināšanās, tāpēc HAT medikamentus ļoti nosacīti var pieskaitīt pie specifiskajiem pretosteoporozes medikamentiem. Jāatceras ka trīs gadus pēc HAT lietošanas pārtraukšanas KMB un kaulu struktūra ir tāda pati, kā pirms medikamenta lietošanas [26].

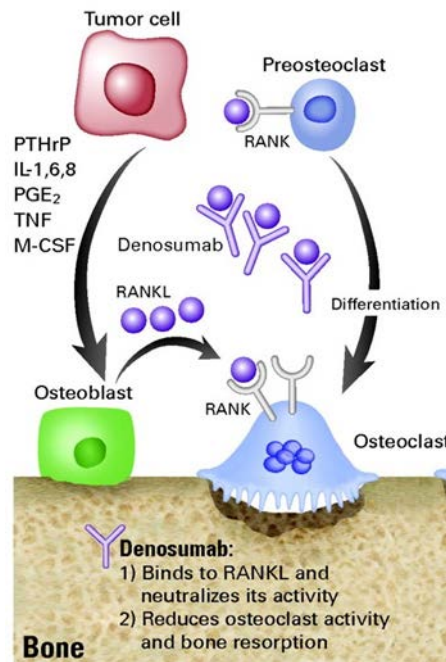
Turklāt pēdējā laikā uzskata, ka HAT ir slikta ieguvuma un zaudējuma (riska) attiecība, t.i., sievietēm ir lielāki krūts dziedzera, olnīcu, endometrija vēža, kā arī insulta un venozās tromboembolijas draudi. Tāpēc iesaka lietot jauna tipa preparātus – selektīvie estrogēnu receptoru modulatori (SEREpidemioloM) [13]

- Selektīvie estrogēnu receptoru modulatori (SERM) – ir medikamenti, kas saistās ar estrogēnu receptoriem un darbojas kā estrogēnu agonisti vai antagonisti atkarībā no mērķaudiem. Raloksifēns pašlaik ir vienīgais SERM, kas samazina vertebrālo lūzumu risku par 30 – 50% [26].

Darbojas līdzīgi HAT (estrogēniem), bet tiem nav paaugstināts krūts un dzemdes vēža risks. Pētījumos ir pierādīts, ka sievietēm, kas lietoja raloksifēnu, saslimstība ar krūts dziedzera vēzi bija mazāka nekā tām, kuras to nelietoja. Bet arī kā HAT grupas medikamentiem, SERM piemīt pastiprināta iespēja veidot trombus [13].

- Kalcitonīns – iegūts no lašu kalcitonīna. Klīniskos pētījumos tika pierādīta tā efektivitāte uz trabekulāriem kauliem skriemeļos, paaugstinot KMB un samazinot to lūzumus sievietēm menopauzē. Tā pozitīvā blakne ir būtiska sāpju samazināšanās pēc kaulu lūzumiem [26].

- Monoklonālā cilvēka anti viela: denosumabs. Denosumabs ir visjaunākais specifiskais pretosteoporozes medikaments, kas ienācis klīniskajā praksē. Tā ir pilnīgi humanizēta imūnglobulīna G2 (IgG2) monoklonāla anti viela pret kodola faktora kappā β receptora aktivatora ligandu - RANKL, galveno osteoklastu attīstību un aktivitāti regulējošo vielu. Ar lielu afinitāti un specifiskumu, denosumabs, piesaistās RANK ligandiem, imitējot dabiskā RANK ligandu inhibitora osteoproteģerīna darbību, rezultātā apturot osteoklastu veidošanos un funkciju, mazinot kaulu resorbciju un palielinot kaulu minerālo blīvumu (skat.1.7.1.att.). [39,40]



1.7.1.att. Denosumaba darbības mehānisms [40]

Denosumabs indicēts pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai sievietēm ar augstu lūzumu risku, t.i., ar osteoporotiskiem lūzumiem anamnēzē vai vairākiem lūzumu riska faktoriem, kā arī pacientiem, kam ir neefektīvi citi osteoporozes terapijas medikamenti vai ir to nepanesība. [41]

Preparāta efektivitāte pierādīta pētījumā FREEDOM (Fracture REDuction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) osteoporozes ārstēšanā sievietēm pēcmenopauzes vecumā. Pētījumā piedalījās 7868 patientes pēcmenopauzes vecumā, ar kaulu minerālo blīvumu pēc T skalas DXA izmeklējumā no -2,5 līdz -4,0 standartnovirzēm. Secināts, ka pēc denosumaba subkutānā ievadīšanas 24 mēnešus (60 mg reizi 6 mēnešos subkutānās injekcijas veidā) kaulu minerālais blīvums mugurkaula skriemeļos palielinājās par 9,2%, augšstilba kaulā par 6% un augšstilba kaula kakliņā par 4,8%. Denosumaba lietošana mugurkaula skriemeļu lūzumu risku samazina par 68%, neskriemeļu lūzumu risku par 20%, bet augšstilba kaula lūzumu risku par 40%. [42]

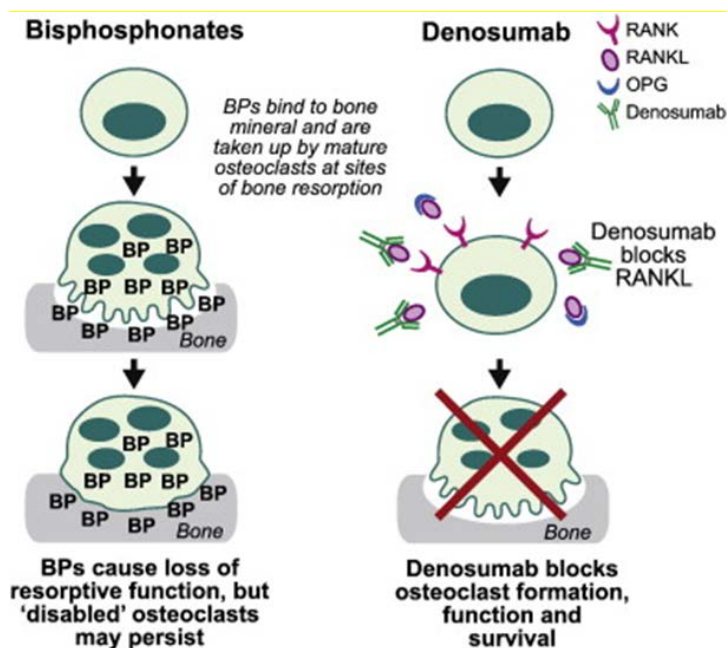
12 mēnešus ilguša III fāzes ADAMO pētījumā, salīdzināja denosumaba pret placebo efektivitāti vīriešiem ar zemu kaulu minerālo blīvumu. Pētījuma tika iekļauti 228 pacienti, vidējais vecums bija 65 gadi. Ārstēšanas laikā kaulu minerālais blīvums mugurkaula skriemeļos palielinājās par 5,7%, augšstilba kaulā par 2,1% un spieķa kaula distālajā trešdaļā par 0,6%, salīdzinot ar placebo grupu. Pētījumā secināts, ka denosumaba lietošana vīriešiem ar osteoporozi ir droša un efektīva, jo samazina kaulu resorbciju un palielina kaulu minerālo blīvumu. [43]

Apakšgrupu analīze uzrādīja, ka denosumaba terapija ir efektīva dažādiem vīriešiem. Vidējā sCTX (kaulu vielmaiņas bioķīmiskais marķieris) koncentrācija denosumaba grupā samazinājās par 81%, samazinājums placebo grupā bija 7%. Pētījumā laikā netika konstatēts neviens hipokalciēmijas, žokļa osteonekrozes, komplikēta lūzuma vai atipiska gūžas lūzuma gadījums. Šis pētījums pierādīja, ka denosumabs ir efektīvs līdzeklis vīriešiem, lai paaugstinātu zemu kaulu minerālo blīvumu. [44]

Biežākās blaknes pēc denosumaba lietošanas: muguras un locītavu sāpes, ādas infekcijas un izmaiņas – celulīts, roze, ekzēma, ādas nieze, aizcietējumi. Tomēr, apkopojot pētījumu rezultātus, var secināt, ka denosumabs ir drošs un efektīvs medikaments osteoporozes ārstēšanā. Papildu ieguvums ir laba pacientu līdzestība, jo medikaments jāinjicē tikai divas reizes gadā. [27]

Lietošanas kontrindikācija ir hipokalciēmija. Ja pacientam ir hipokalciēmija, tad pirms terapijas sākšanas tā noteikti jākorģē, atbilstošā daudzumā uzņemot kalciju un D vitamīnu [45].

Bisfosfonāti uzkrājas pārsvarā tajās skeleta vietās, kur notiek kaula resorbcija un galvenokārt koncentrējas uz kaula virsmas, kur iekļūst osteoklastos. Atšķirība no bisfosfonātiem, denosumabs nepiesaistās kaulaudiem. Tas cirkulē starpšūnu šķīdumā, piesaista RANKL, inhibē osteoklastu veidošanu, nobriešanu, funkcionēšanu, izdzīvošanu. Šis fakts izskaidro, kāpēc pacienti ar osteoporozi, kuri jau ārstējas ar bisfosfonātiem, var saņemt papildu efektu pārejot uz denosumaba terapiju. [46]



6.1..1.att. Denosumaba un bisfosfonātus darbības mehānismu salīdzinājums [46]

Nav pētījumu, kuros tieši salīdzināta denosumaba un citu grupu medikamentu pret -lūzumu 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. [10]

- Teriparatīds - sintētiskais PTH. Tas pašreiz ir vienīgais anabolais pretosteoporozes medikaments, kas būtu jālieto ļoti smagos osteoporozes gadījumos (vairāki atkārtoti lūzumi). Medikamentu iesaka lietot 18 – 24 mēnešus.

PTH palielina kaulu resorbciju, veicina kaulu formēšanos intermitējoši mazās devās. Tas palielina osteoblastu diferencēšanos un aktivitāti, samazina osteoblastu apoptozi, palielina trabekulu biezumu un skaitu, arī palielina kortikālā kaula diametru un stiprumu. Pēc tam nepieciešams pāriet uz citu specifisku pretosteoporozes terapiju, īpaši iesaka bisfosfonātus.

Tuvākās nākotnes specifiskie pretosteoporozes medikamenti:

- Katepsīna K (CatK) inhibēšana. CatK ir enzīms, kas atbild par kolagēna 1. tipa degradāciju. Tas ir cisteīna proteāze, kuram ir augsta ietekme uz osteoklastiem. CatK inhibēšana samazina kaulu resorbciju, bet neietekmē formēšanos. Nav vēl datu par ietekmi uz cilvēkiem, tā var būt citāda nekā citiem antiresorbīviem preparātiem. Osteoklasti neaiziet bojā, bloķēts tiek tikai CatK. Ja aizkavē CatK sintēzi pelēm, tad palielinās KMB, palielinās kortikālā kaula laukums. Kaula formēšanas fāzē CatK ir 4-6 reizes augstāks.

Kavējot CatK, palielinās KMB, bet nesamazinās kaula formēšanās.

Visvairāk pētīts un klīnikai vistuvāk ir CatK inhibitors odanacatībs, kas ir selektīvs, lietojams reizi nedēļā. Pirmajos pētījumos novērots, ka KMB palielinās jau pēc pirmajām 18 terapijas nedēļām. Pašlaik notiek jau III fāzes klīniskie pētījumi. Tuvākajos 3 - 5 gados, ja nekas nemainīsies, būt vēl viens jauns medikaments osteoporozes ārstēšanai [22].

Lielākā daļa deģeneratīvo slimību, arī osteoporozes, nav izārstējamas. Parasti ir neiespējami atjaunot KMB, kāds tas ir bijis jauniem veseliem cilvēkiem. Visi terapeitiskie paņēmieni ir tikai mēģinājums apturēt kaulu zudumu, iespēja palielināt kaulu densitāti un pēc iespējas samazināt lūzumu riska faktoros [38].

2. MATERIĀLI UN METODES

2.1. Intervija

Maģistra darba ietvaros tika izmantota viena no kvantitatīvām pētījuma metodēm – strukturēta intervija. Intervija piedalījās Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas prezidents Dr. Ingvars Rasa (ārsts endokrinologs). Ārstam tika sagatavotas 14 jautājumi.

Intervijas dati analīzes laikā tika apkopoti un analizēti kopā ar pacientu un farmaceitu aptaujas datiem.

2.2. Anketēšana

Pētījuma laikā tika veiktas divas aptaujas. Šim nolūkam tika izveidotas divas anketas:

1) Pirmajā aptaujā piedalījās 107 respondenti - osteoporozes pacienti. Viņiem bija jāatbild uz 10 jautājumiem par osteoporozi ietekmējošiem faktoriem un ārstēšanā izmantojamajiem medikamentiem.

Pētījums notika no 2014. gada 1. decembra līdz 2015. gada 1. maijam (6 kalendārie mēneši) aptiekā "Euroaptiekā A5".

2) Otrajā aptaujā piedalījās 25 respondenti – farmaceiti. Viņiem bija jāatbild uz jautājumiem par osteoporozes pacientiem un tiem izrakstītajiem medikamentiem.

Anketu analīzes laikā tika apkopotas un salīdzinātas respondentu atbildes; iegūtie dati tika izteikti procentuāli.

2.3. Receptu analīze

Pētījuma laikā tika analizētas īpašās receptes ar izrakstītajiem osteoporozes medikamentiem kompensācijas sistēmas ietvaros, neizmantojot pacientu personīgu informāciju, bet tikai apkopojot datus par izrakstītiem medikamentiem.

Darbam tika atlasītas īpašās receptes par laika periodu no 2015. gada 1. janvāra līdz 1. maijam (4 kalendārie mēneši) aptiekā "Euroapteka A5".

2.4. Datu apstrāde

Visi dati tika apstrādāti, izmantojot Microsoft Word 2013 un Microsoft Exel 2013, un atspoguļoti attēlu un tabulu veidā.

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

3.1. Intervijas analīze

3.1. tabula

Jautājums	Ārsta Atbilde
Kāds ir osteoporozes galvenais ārstēšanas mērķis?	Osteoporozes ārstēšanas galvenais mērķis ir samazināt ar osteoporozī saistīto kaulu lūzumu varbūtību. Pat tad, kad jau ir noticis lūzums, steidzīgi noreagēt ar mērķi novērst nākamo lūzumu iespējamību.
Cik nopietna ir osteoporozes situācija Latvijā un visā pasaulē?	Uz šodienu mēs varam konstatēt, ka osteoporozes slimība ir viena no izplatītākajām vielmaiņas slimībām. Pēc veiktajiem pētījumiem var konstatēt, ka katrai otrai sievietei un katram piektajam vīrietim pēc 50 gadu vecuma var notikt osteoporotisks lūzums. Sakarā ar palielinātu dzīvildzi arvien vairāk palielinās osteoporozes saslimšanas risks. Šī problēma ir aktuāla arī Latvijā.
Kādi ir būtiskākie riska faktori, zinot kurus, pacientiem ir obligāti jādodas pie ārsta, lai pasargātu sev no slimības attīstības?	Ir divu tipu riska faktori. Pirmais tips – kontrolējamie, ar dzīvesveidu saistītie, piemēram, kaitīgi ieradumi (smēķēšana u.c.). Pie otra tipa attiecas tie riska faktori, kuri nav atkarīgi no pacienta, piemēram: <ul style="list-style-type: none">• Vecums – ar vecumu kaulu lūzumu risks pieaug.• Endokrīnas saslimšanas vai vielmaiņas traucējumi, piemēram, cukura diabēts, <i>anorexia nervosa</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Medikamentu lietošana – glikokortikosteroīdi, pārmērīgi lietoti tireoīdie hormoni, kuņģa skābi mazinošie preparāti • Osteoporotiski lūzumi ģimenes anamnēzē – risks palielinās, ja vecākiem jau bija diagnosticēts samazināts kaulu minerālais blīvums • Samazināta hormonu izdāle – sievietēm – menopauze, vīriešiem - hipogonādisms
<p>Vai osteoporoze ir dabiska novecošanas pazīmē vai to var novērst? Vai ir kādi profilakses pamatprincipi?</p>	<p>Ja visas cilvēka dzīves garumā, viņš ievēro profilakses pamatprincipus, tad viņš ievērojami var samazināt risku saslimt ar osteoporozi. Galvenie profilakses pamatprincipi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regulāra nodarbošanās ar sportu • Kalciju un D vitamīnu saturošu produktu lietošana uzturā, un, ja ir samazināts līmenis – speciālu preparātu lietošana • Pēc 50 gadu vecuma veikt regulāras kaulu minerālā blīvuma pārbaudes • Ja ir nepieciešams – speciālu medikamentu lietošana un ārsta norādījumu izpilde.
<p>Vai osteoporoze ir tikai sieviešu slimība, vai vīriešu vidū šī problēma arī ir aktuāla?</p>	<p>Viennozīmīgi tā nav tikai sieviešu slimība. Visa pasaulē vīrieši cieš no osteoporozes izraisītam sekām. Mugurkaula skriemeļu un gūžas kaula lūzumi ir visbiežākās osteoporozes sekas. Vīriešiem pēc osteoporozes lūzumiem pirmā gadā ir izteikta mirstība, jo vīrieši hormonālas sistēmas darbības dēļ, atšķirībā no sievietēm, slimo ar osteoporozi jau vēlīnā vecumā. Mirstība vīriešu vidū palielinās ne tikai pēc augstāk minētajiem lūzumiem, bet arī pēc lūzumiem citos kaulos.</p>

<p>Vai slimību ir iespējams izārstēt, vai tikai apturēt tās attīstību?</p>	<p>Osteoporozes slimība ir ārstējama, bet ārstēšanas laiks ir atkarīgs no katra pacienta slimības anamnēzes un dzīvesveida, vidēji 5 – 7 gadi.</p>
<p>Vai Ca un D3 vitamīna lietošanu var uzskatīt par pamatterapiju?</p>	<p>Kalcija un D vitamīna uzņemšana nav pamatterapija, bet, lietojot kopā ar medikamentiem, var būt sekmīga osteoporozes ārstēšana.</p>
<p>Kādas grupas medikamentus uzskata par pirmās izvēlēs medikamentiem osteoporozes ārstēšanā?</p>	<p>Eksistē vairāki osteoporozes medikamenti, to izvēle ir atkarīga no saslimšanas smaguma, slimības anamnēzes un pacienta organisma īpatnībām. Katram no medikamentiem osteoporozes ārstēšanā ir savi trūkumi un priekšrocības. Par pirmās izvēles medikamentiem uzskata bisfosfonātus, bet to lietošana ir jāpārtrauc, kad tiek sasniegts maksimālais kaula noārdīšanas samazinājums. Tad terapija jānomaina - jāizmanto cita medikamentu grupa. Par otras izvēles medikamentu uzskata Stroncija ranelātu – tas ir vienīgas pretosteoporozes medikaments, kas vienlaicīgi nomāc osteoklastu aktivitāti un veicina osteoblastu nobriešanu.</p>
<p>Kādas ir visbiežākās diagnozes Jūsu pacientiem?</p>	<p>Biežākās diagnozes ir M80.0 - Postmenopauzes osteoporozē ar patoloģisku lūzumu un M81.4 – Medikamentu izraisīta osteoporozē.</p>
<p>Kādas ir pirmās osteoporozes pazīmes, par kurām pacientam būtu jāsatraucas un jāvērsas pie speciālista, lai veiktu</p>	<p>Slimības sākumu ir grūti pamanīt, jo tā norit bez redzamiem simptomiem. Visbiežāk pacienti ierodas pēc palīdzības, jau pēc “trauslo” kaulu lūzumu – lūzums, kas veidojies pat no nelielas piepūles. Pirmās osteoporozes pazīmes, kad noticis mugurkaula skriemeļa lūzums, ir</p>

nepieciešamos izmeklējumus?	auguma samazināšanās un stājas izmaiņas. Ja ir noticis “trausls” lūzums, tad steidzīgi jāgriežas pie speciālista.
Vai saviem pacientiem kā papildterapiju Jūs izrakstāt, receptšu kalcitriolu?	D vitamīna trūkumu organismā ārstē ar D2 un D3 saturošiem medikamentiem. Medikamenti ir pieejami kapsulās, tabletēs un eļļas šķīduma veidā. Osteoporozes ārstēšanai parasti izvēlas D3 vitamīna formu, jo tās labāk uzsūcas salīdzinājumā ar D2 vitamīna formu. Pacientiem ar D vitamīna trūkumu organismā norāda obligāti lietot D3 vitamīna aktīvo formu. Plaši pielietojamie receptšu D3 vitamīni ir Vigantol Oel un Alpha D3.
Pēc cik ilga laika var redzēt osteoporozes terapijas efektivitāti? Kā to nosaka?	Tas ir atkarīgs no kritērijiem, kurus izvēlas ārsts. Pašreiz osteodensitometrija ir visvairāk izplatīta osteoporozes diagnostikas metode, bet ir jēga to izmantot tikai reizi gadā. Priekš agrās parbaudes izmanto kaulu vielmaiņas marķierus.
Vai ir kādi jaunumi osteoporozes ārstēšanā?	Pašlaik tiek piedāvāti divi osteoporozes ārstēšanas jaunumi. Pirmais ir FRAX kalkulators (Fracture Risk Assessment Tool), kurš ļauj ievadīt visus nepieciešamos pacienta datus un noskaidrot “ trauslo” kaulu iespējamu uz nākošiem desmit gadiem. Tāpat regulāri notiek jaunu medikamentu izpēte. Viens no pēdējiem preparātiem osteoporozes ārstēšana ir denosumabs. To efektivitāte sievietēm pecmenopauzē un vīriešiem jau pierādīta vairākos pētījumos.

Osteoporozē ir skeleta saslimšana, ko raksturo samazināts kaulu minerālais blīvums un kaulu minerālais blīvums un kaulu mikroarhitektonikas bojājumi. Tāpēc kauli kļūst trausli un būtiski palielinās lūzumu iespējamība nelielu traumu gadījumā [1]. Ārsta intervijā tika noskaidrots, ka galvenais terapijas mērķis ir samazināt ar kaulu trauslumu saistītos lūzumus, vai novērst nākamo lūzumu un ar terapijas palīdzību uzlabot dzīves kvalitāti.

Osteoporozes un saistītie ar to lūzumi visā pasaulē rada lielu problēmu veselības aizsardzībai ar nopietnām sekām, kas noved pie palielināta mirstības un invaliditātes līmeņa. Statistiski dati no intervijas liecina par to, ka aptuveni katrai otrai sievietei un katram piektajam vīrietim pēc 50 gadu vecuma var notikt osteoporotisks lūzums. Osteoporozes izplatība, palielinoties iedzīvotāju vecumam un dzīvildzei kļūst arvien plašākā. Katru minūti cilvēkiem, kas ir vecāki par 50 gadiem notiek 7 muguras skriemeļu lūzumi un katras 5 minūtes notiek augšstilba kaula kakliņa lūzums. Paši smagākie pēc sekām ir augšstilba kaula kakliņa lūzums, kam seko invaliditāte vai letāls iznākums. Pēc pasaules statistikas no 6 līdz 12 mēnešu mirst 20% kas pārcieta šī tipa lūzumu. Pēc statistikas dažās valstīs letālu uznācienu skaists krasi pārsniedz šos rādītājus [47].

Osteoporozes galvenā ārstēšanas problēma ir tāda, ka slimības sākumu ir grūti pamanīt, jo tā norīt bez redzamiem simptomiem. Visbiežāk pacienti ierodas pēc palīdzības jau pēc "trauslo" kaulu lūzumu.

Pēc 70 gadu vecuma, kad dzimumhormonu līmenis stipri samazinās, lielākais pārsvars sievietēm un daudz vīriešiem cieš no osteoporozes. Viens no pētījumiem parādīja, ka riska faktori patieso atkarīgi no vecuma. Vecums tikai palielina negatīvo iedarbību alkohols, smēķēšana, lūzumi pirmās pakāpes radniekiem, tādas slimības, kā cukura diabēts un endokrīnas slimības, arī glikokortikoidu lietošana un agrīna menopauze uz kaulu minerālo blīvumu [48]. Zinot šos riska faktorus ārsts nosūta pacientu nodot nepieciešamos analīzes.

Eksistē trīs galvenie profilakses pamatprincipi – diēta, fiziska slodze un veselīgs dzīves veids. Diētas galvenie pamatprincipi – proteīnu un kaloriju pietiekama lietošana, kā arī lietot pārtiku ar pietiekamu kalcija saturu. Sievietēm pēcmenopauzes vecumā un vīriešiem pēc 70 gadiem ir nepieciešams lietot uzturā papildus kalcija preparātus un D vitamīnu, kuru devai ir jābūt apmēram, 800 Sv dienā. Fiziska aktivitāte labvēlīgi ietekmē skeleta uzbūvi un stiprību. Pētījumi pierādīja, ka sporta nodarbības 30 minūtes 3 reizes nedēļā labvēlīgi ietekmē kaulu minerālo blīvumu. Nodarbošanās ar sportu palīdz ne tikai palielināt kaulu minerālo blīvumu, bet arī tā ir laba kritienu profilakse [49].

Slimības ilgums ir atkarīgs no dažādiem faktoriem, piemēram, no izvēlētā medikamenta, no riska faktoriem, no citu preparātu lietošanas un no blakus slimībām. Osteoporozes pacientiem ir nepietiekams kalcija un D3 vitamīna saturs pārtikā – tie obligāti ir jālieto kopā ar specifiskajiem medikamentiem.

Ja osteoporozes pacientam ir samazināts D vitamīna līmenis, tā papildu uzņemšana pietiekamā daudzumā ir ļoti svarīga, lai novērstu osteoporozes attīstību. D vitamīna aktīvas

formas preparāti mazina muguras skriemeļu lūzumu risku [50]. Visiem pacientiem, kam ir D vitamīna trūkums, ārsts nozīme lietot D3 vitamīna aktīvo formu.

Eksistē vairākas medikamentu grupas osteoporozes ārstēšanai. Par pirmās izvēlēs medikamentiem uzskata bisfosfonātus. Otrs plašāk lietotais medikaments ir Stroncija ranelāts. Sievietēm pēcmenopauzē osteoporozes profilaksē un ārstēšanā izraksta hormonus aizvietojošu terapiju vai selektīvos estrogēnu receptoru modulatorus.

3.2. Īpašo recepšu analīze

3.2.1. Kompensējamo zāļu sarakstā iekļautie osteoporozes medikamenti

Zāļu iegādes kompensācijas sistēma nodrošina pacientiem iespēju saņemt noteiktu slimību ārstēšanai nepieciešamos medikamentus, kurus pilnībā vai daļēji apmaksā valsts un kuri ir iekļauti Kompensējamo zāļu sarakstā (KZS) [51].

Zāles ar aktīvam vielām - Natrii risedronatum, Natrii alendronatum/Cholecalciferolum, Acidum ibandronicum, Acidum zoledronicum, Strontii ranelatum, Denosumabum ir iekļauti kompensējamo zāļu sarakstā ar sekojošiem diagnozes kodiem:

- M80 - Osteoporoze ar patoloģisku lūzumu;
- M81.4 - Medikamentu izraisīta osteoporoze;
- M82 - Osteoporoze citur kvalificētu slimību dēļ.

Augstāk minētas aktīvas vielas valsts kompensē 50% apmērā. Pacienti maksā 50% no paša lētākā medikamenta summas. Ja medikaments nav pats lētākais aktīvas vielas grupā, tad pacients maksā 50% par pašu lētāko medikamentu plus apmaksā papildus summu līdz preparāta beigu cenai.

3.2.1. tabula

No diagnozes koda atkarīgais kompensācijas apmērs [52]

11.4. Kaulu blīvuma un struktūras pārmaiņas.				
Diagnoze	Diagnozes kods	Komp. apmērs %	Zāļu vispārīgie nosaukumi	Izrakstīšanas nosacījumi
Osteoporoze ar patoloģisku lūzumu	M80.0-80.5 M80.8 M80.9	50	Natrii risedronatum	Perorālās zāļu formas: sievietēm postmenopauzē un vīriešiem ar rentgenoloģiski pierādītu muguras skriemeļu, gūžas kaulu vai plaukstas pamatnes lūzumu, vai lūzumu minimālas traumas rezultātā un

			centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD.
		Natrii alendronatum/ Colecalciferolum Acidum ibandronicum	Perorālās zāļu formas: sievietēm postmenopauzē ar rentgenoloģiski pierādītu muguras skriemeļu, gūžas kaulu vai plaukstas pamatnes lūzumu, vai lūzumu minimālas traumas rezultātā un centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD.
		Ac. Zoledronicum Denosumabum	Injekcijas zāļu formas: sievietēm postmenopauzē un vīriešiem ar rentgenoloģiski pierādītu muguras skriemeļu, gūžas kaulu vai plaukstas pamatnes lūzumu, vai lūzumu minimālas traumas rezultātā un centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD, ja ir perorāli lietojamo bifosfonātu terapijas nepanesamība vai kontrindikācijas.

			Ac. ibandronicum	Injekcijas zāļu formas: sievietēm postmenopauzē ar rentgenoloģiski pierādītu muguras skriemeļu, gūžas kaulu vai plaukstas pamatnes lūzumu, vai lūzumu minimālas traumas rezultātā un centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD, ja ir perorāli lietojamo bifosfonātu terapijas nepanesamība vai kontrindikācijas.
			Strontii ranelatum	Sievietēm postmenopauzē un vīriešiem ar rentgenoloģiski pierādītu muguras skriemeļu, gūžas kaulu vai plaukstas pamatnes lūzumu, vai lūzumu minimālas traumas rezultātā un centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD, ja: 1). pēc vismaz 12 mēnešu terapijas ar bisfosfonātim attīstījies jauns osteoporotisks lūzums vai pazeminās centrālās densitometrijas rādītāji, vai 2). ir perorālo un/vai injekciju zāļu formu bifosfonātu terapijas nepanesība vai kontrindikācijas.
Medikamentu izraisīta osteoporoze	M81.4	50	Natrii risedronatum	Tikai sievietēm postmenopauzē un vīriešiem, kuri vairāk kā 3 mēnešus lieto perorālos glikokortikoīdus, ar

	centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD.
Natrii alendronatum/ Colecalciferolum Acidum ibandronicum	Perorālās zāļu formas: sievietēm postmenopauzē, kuras vairāk kā 3 mēnešus lieto perorālos glikokortikoīdus, ar centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD.
Ac. Zoledronicum Denosumabum	Injekcijas zāļu formas: sievietēm postmenopauzē un vīriešiem, kuri vairāk kā 3 mēnešus lieto perorālos glikokortikoīdus, ar centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD, ja ir perorāli lietojamo bifosfonātu terapijas nepanesamība vai kontrindikācijas.

			Strontii ranelatum	<p>Sievietēm postmenopauzē un vīriešiem, kuri vairāk kā 3 mēnešus lieto perorālos glikokortikoīdus, ar centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD, ja:</p> <p>1). pēc vismaz 12 mēnešu terapijas ar bisfosfonātim attīstījies jauns osteoporotisks lūzums vai pazeminās centrālās densitometrijas rādītāji, vai</p> <p>2). ir perorālo un/vai injekciju zāļu formu bifosfonātu terapijas nepanesība vai kontrindikācijas.</p>	
Osteoporoze citur kvalificētu slimību dēļ	M82.0	50	Natrii risedronatum	Perorālās zāļu formas: sievietēm postmenopauzē un vīriešiem ar centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD.	
	M82.1			Natrii alendronatum/ Colecalciferolum	Perorālās zāļu formas: sievietēm postmenopauzē ar centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD.
	M82.8				Ac. Zoledronicum Denosumabum

			Ac. ibandronicum	Injekcijas zāļu formas: sievietēm postmenopauzē ar centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD, ja ir perorāli lietojamo bifosfonātu terapijas nepanesamība vai kontrindikācijas.
			Strontii ranelatum	Sievietēm postmenopauzē un vīriešiem ar centrālās densitometrijas rādītājiem (T-skala) terapijas sākumā $\leq -2,5$ SD, ja: 1). pēc vismaz 12 mēnešu terapijas ar bisfosfonātim attīstījies jauns osteoporotisks lūzums vai pazeminās centrālās densitometrijas rādītāji, vai 2). ir perorālo un/vai injekciju zāļu formu bifosfonātu terapijas nepanesība vai kontrindikācijas.

3.2.2. Īpašo recepšu atlase “Euroaptieka A5”

Pētījuma laikā tika apkopotas un analizētas osteoporozes pacientiem izrakstītas īpašās receptes. Recepšu atlase tika veikta “Euroaptieka A5” par laika posmu no 2015.gada janvāra līdz 2015. gada maijam (4 kalendārie mēneši).

Īpaša recepte – receptes veidlapa, uz kuras izraksta narkotiskās un psihotropās zāles, arī zāles, kuras Zāļu valsts aģentūra ir atzinusi par narkotiskiem analgētiskiem līdzekļiem, kā arī zāles un medicīniskās ierīces, kuru iegādes izdevums pacientam daļēji vai pilnībā kompensē [53].

Kopš 2006. gada zāļu iegādes kompensācijas sistēmā pretosteoporozes medikamentu iegādes kompensācija paredzēta sekojošu diagnožu gadījumā: osteoporozē ar patoloģisku lūzumu, medikamentu izraisīta osteoporozē, idiopātiska osteoporozē, osteoporozē citur klasificētu slimību dēļ. Pētījuma laikā tika konstatēts, ka ārsti izraksta osteoporozes

medikamentus arī vīriešiem. Pārsvārā viņiem ir kāda no iepriekš uzskaitītām osteoporozes diagnozēm. 2015. gada 1. janvārī stājās spēkā izmaiņas kompensācijas sistēmas ietvaros, osteoporozes medikamentus sāka kompensēt arī vīriešiem.

Latvijā kompensējamo zāļu sarakstā zāles iepriekš minēto osteoporozes diagnožu ārstēšanai valsts pašlaik kompensē 50% apmērā.

Pētījuma laikā tika analizēti 6 daļēji valsts kompensējamie medikamenti osteoporozes ārstēšanai – Protelos (Strontii ranelatum) 2g, Fosavance (Natrii alendronatum/Colecalciferolum) 70mg/140mcg, Risendros (Natrii risedronatum) 35mg, Ossica (Acidum Ibandronicum) 150mg, Prolia (Denosumab) 60 mg, Zoledronic acid Teva (Acidum zoledronicum) 4mg/5ml.

3.2.2. tabula

Kompensējamo zāļu sarakstā iekļauti osteoporozes medikamenti ar pacienta līdzmaksājumu [52]

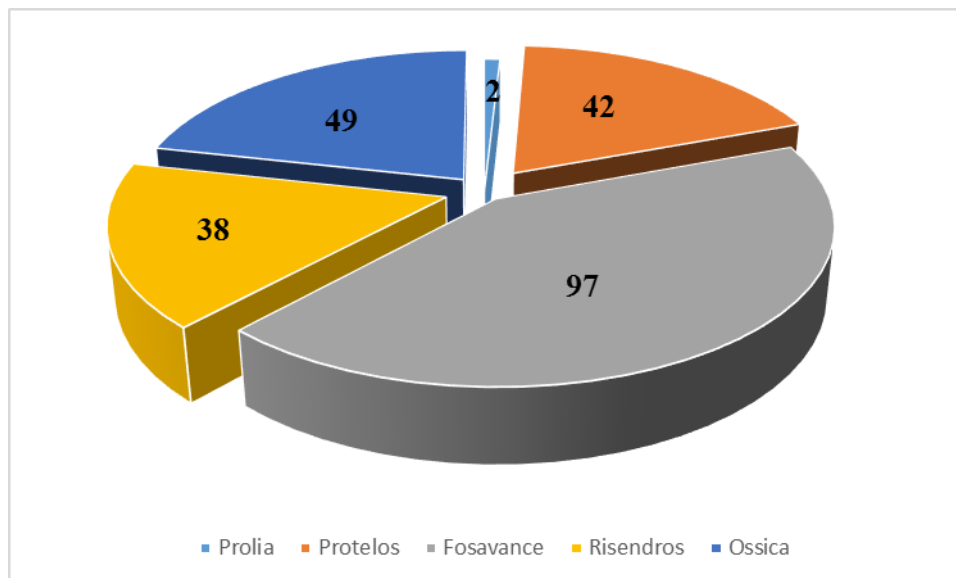
Zāļu nosaukums	Zāļu vispārīgais nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Iepakojuma lielums(tabl ešu skaists)	Cena aptiekā (EUR)	Valsts kompensācijas summa (EUR)	Pacienta līdzmaksājums(EUR)
Ossica	Acidum Ibandronicum	Apvalkota tablete	150 mg	1	10,94	2,72	8,22
Fosavance	Natrii alendronatum/Cholecalciferolum	tablete	70/0,07	4	20,29	2,65	17,64
Fosavance	Natrii alendronatum/Cholecalciferolum	tablete	70/0,14	4	16,55	2,76	13,79

Fosavan ce	Natrii alendrona tum/Chol ecalcifero lum	tablete	70/0,14	12	38,14	7,02	31,12
Protelos	Strontii ranelatum	gran.iekšķ. lietoj. susp. pagat.	2000	28	37,64	18,82	18,82
Protelos	Strontii ranelatum	gran.iekšķ. lietoj. susp. pagat.	2000	84	107,09	53,55	53,54
Prolia	Denosum abum	šķīd.injeks ijai	60mg/ml	1	191,35	95,68	95,67
Risendr os	Natrii risedronat um	apvalkota tablete	35 mg	4	5,08	2,54	2,54
Risendr os	Natrii risedronat um	apvalkota tablete	35 mg	12	16,02	6,33	9,69
Zoledro nic acid Teva	Acidum zoledroni cum	koncentr. infūz. šķīd. pagat.	4mg/5ml	1	110,44	39,49	70,95

3.2.3. Sievietēm izrakstīto kompensējamo osteoporozes medikamentu aprites analīze

Sievietēm izrakstīto kompensējamo osteoporozes medikamentu analīzes laikā tika konstatēts, ka vispopulārākais medikaments ir kombinēts bisfosfonāts Fosavance, kurš tika izrakstīts 97 reizes (jeb 43%). Popularitāti var pamatot ar to, ka Fosavance lieto pēcmenopauzes

vecuma sievietēm, kam ir pazemināta D vitamīna līmeņa risks. Fosavance kompensē sievietēm pie visām diagnozēm. Preparāts ir paredzēts pacientēm, kas nelieto D vitamīnu saturošus līdzekļus. Fosavance samazina mugurkaula un gūžas kaulu lūzuma risku (att. 3.1.).



3.1. att. Laika posmā no 2015.01. – 2015.05. sievietēm izrakstīto kompensējamo osteoporozes medikamentu sadalījums

Nākošais populārākais izrakstītais preparāts ir Ossica – 49 izrakstītās receptes (jeb 21%) (att. 3.1.). Ossica arī pieder pie bisfosfonātu grupas medikamentiem, kas satur ibandronskābi, kas ir viens no jaunākajiem aminobisfosfonātiem, kurš ievērojami paaugstina KMB. To izmanto osteoporozes ārstēšanā sievietēm pēcmopauzes periodā, lai mazinātu mugurkaula skriemeļu lūzumu risku [54]. Arī šīs zāles sievietēm kompensē pie visām ar osteoporozī saistītajām diagnozēm.

Popularitāti var pamatot ar to, ka bisfosfonāti ir osteoporozes ārstēšanas pamats un skaitās pirmās izvēles medikamenti.

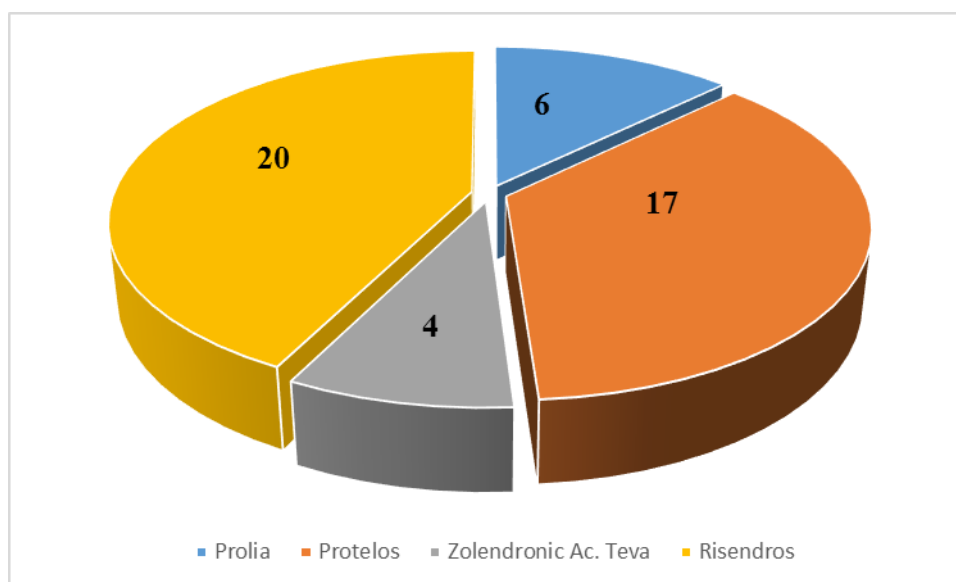
Par otras kārtas medikamentu uzskata Protelos - tika izrakstīts 42 reizes (jeb 18%) (att. 3.1.). Protelos būtiski samazina skriemeļu un gūžas kaula kakliņa lūzumu risku, tāpēc to uzskata par jaunu risinājumu pēcmopauzes osteoporozes terapijā [55]. Protelos arī tiek kompensēts visās diagnožu grupās. Gandrīz tāds pats recepšu skaits ir preparātam Risendros – 38 (jeb 17%), kas arī ir bisfosfonātu grupas medikaments (att. 3.1.). Šo preparātu lieto kaulaudu zuduma novēršanai sievietēm trijos gadījumos - glikokortikosteroīdu izraisīta osteoporozē,

osteoporozes ārstēšanai, kad menopauze ir iestājusies nesēn, kā arī pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai [56].

Visretāk tika izrakstīts jaunas paaudzes preparāts Prolia – 2 receptes (jeb 1%) (att. 3.1.), lietojot šo medikamentu sievietēm ar osteoporozī pēc menopauzes iestāšanās reizi sešos mēnešos, novēro būtisku kaulu noārdīšanās jeb rezorbcijas samazināšanos, palielinās kaulu minerālais blīvums un mazinās lūzumu risks [46]. Tik mazu popularitāti var pamatot ar to, ka valsts kompensē preparātu 50% apmēra, bet pacientu izmaksas tāpat ir ievērojamas – 97,67 eiro un var secināt, ka dēļ ekonomiska aspekta ārsti cenšas neizrakstīt to preparātu.

3.2.4. Vīriešiem izrakstīto kompensējamo osteoporozes medikamentu aprites analīze

Tāpat kā sievietēm, populārākais izrakstītais medikaments vīriešiem bija bisfosfonātu grupas preparāts - Risendros, kurš tika izrakstīts 20 receptēs (jeb 42%) (att.3.2.). Šis preparāts tiek kompensēts vīriešiem visās ar osteoporozī saistītajās diagnožu grupās. Risendronāts ir viens no bisfosfonātu pārstāvjiem, kas paredzēts tieši osteoporozes ārstēšanai vīriešiem. Medikaments samazina mugurkaula skriemeļu un augšstilba kaula kakliņa lūzumu risku [57].



3.2. att. Laika posmā no 2015.01. – 2015.05. vīriešiem izrakstīto kompensējamo osteoporozes medikamentu sadalījums

Pētījuma laikā netika konstatēts neviens Fosavance vai Ossica izrakstīšanas gadījums vīriešiem, tas ir saistīts ar to, ka vīriešiem nekompensē šos medikamentus un pārsvara izmanto postmenopauzes osteoporozes ārstēšanai sievietēm.

Zolendronskābi saturošs medikaments – Zolendronic acid Teva – ir viens no bisfosfonātiem, kuru kompensē vīriešiem, bet tā aprītē ir maza, tikai 4 receptes (jeb 9%), tāpēc ka pirmkārt, neskatoties uz valsts kompensāciju 50% apmēra, pacienta līdzmaksājums paliek liels – 70,95 EUR, otrkārt, preparātu lieto vienu reizi gadā.

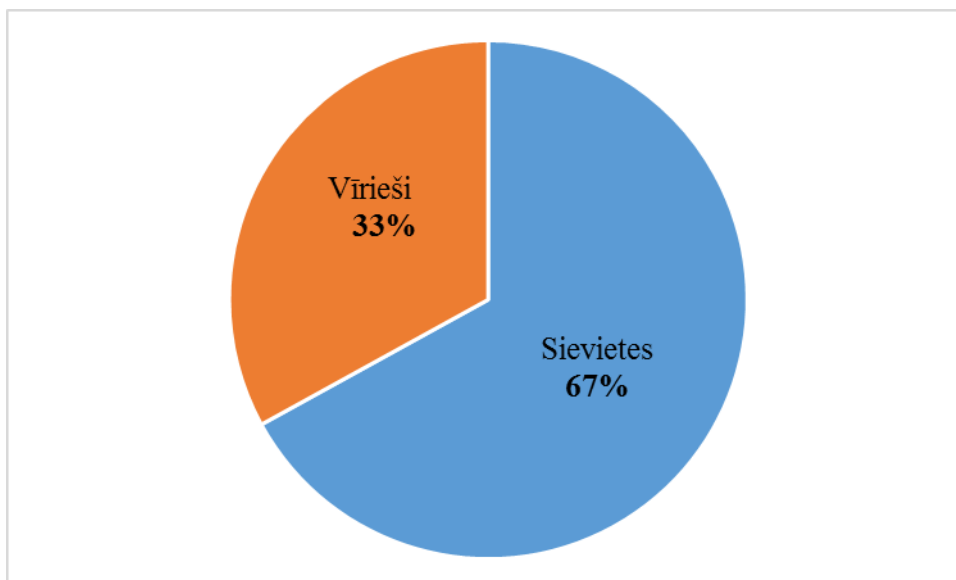
Neskatoties uz to, ka Denosumabs ir jaunākais medikaments, kas atstiprināts vīriešu osteoporozes ārstēšanai, preparāts tika izrakstīts vīriešiem tikai 6 receptēs (jeb 13%) (att.3.2.). Pamatojums atkal ir ekonomiskajā aspektā – pēc 50% atlaides pacienta līdzmaksājums ir iespaidīgs, tāpēc ārsti cenšas neizrakstīt to preparātu. Vīrieši ar priekšdziedzera vēzi, kuriem nozīmēta ADT terapija, no Amerikas un Eiropas piedalījās randomizētā placebo-kontrolētā pētījumā par denosumaba lietošanu. Pētījumā tika pierādīta preparāta efektivitāte, pieaugot kaulu minerālam blīvumam. [58]. Preparāta aprīte ir neliela, jo medikamenta injekcija jāveic vienreiz 6 mēnešos.

MALEO (Male Osteoporosis) pētījumā tika salīdzināta stroncija ranelāta efektivitāte uz sievietēm ar osteoporozī pecmenopauzē un ar osteoporozī slimojošiem vīriešiem. Pētījumā laikā konstatēja, ka stroncija ranelāts ir tikpat efektīvs vīriešiem, kā sievietēm pecmenopauzē [59].

3.3. Anketu datu apkopošana

3.3.1. Pacientu dzimumu analīze

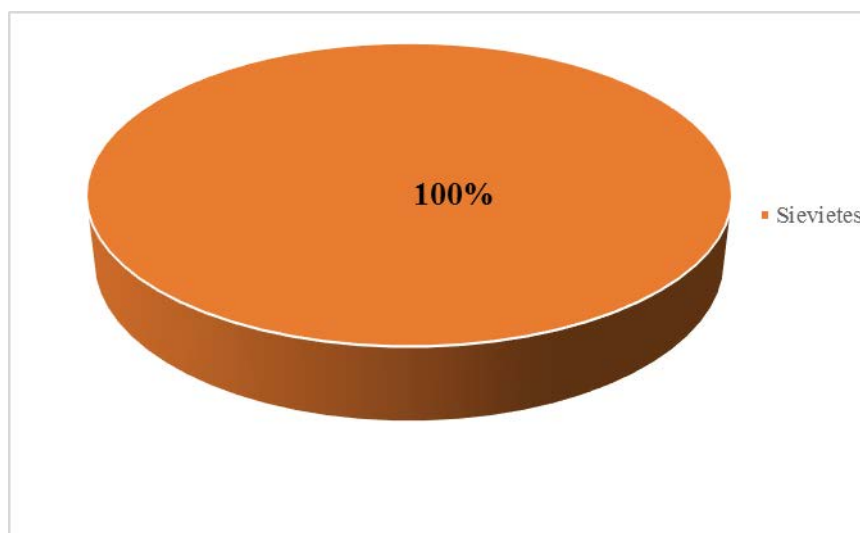
Pētījumā piedalījās 67% (72) sievietes un 33% (35) vīrieši, tādējādi kopā 107 respondenti - visi ir osteoporozes pacienti (att. 3.3.).



3.3.att. Pacientu sadalījums atkarībā no dzimuma

No iegūtiem rezultātiem var secināt, ka sieviešu vidū slimība ir izplatīta apmēram divreiz biežāk, nekā vīriešu vidū.

No farmaceitu atbildēm var viennozīmīgi apgalvot, ka osteoporozes medikamentus pārsvara pērk sievietes (att. 3.4.)



3.4. att. Osteoporozes medikamentu iegāde farmaceitu uzskatā

Analizējot pacientu un farmaceitu aptaujas datus un ārsta interviju var pateikt, ka Latvijā slimība ir vairāk izplatīta sieviešu vidū, bet tas nenozīmē, kā vīriešu vidū šī slimība nav aktuāla. Osteoporozes riska faktori abiem dzimumiem ir līdzīgi. Viens no galvenajiem slimības cēloņiem ir dzimumhormonu līmeņa samazināšanās organismā, tikai sievietēm menopauze iestājas apmēram 50 gadu vecumā, bet vīriešiem dzimumhormonu samazinājumu novēro daudz vēlāk,

70 gadu vecumā. Pēc 70 gadu vecuma dzimumhormonu izdala, kalcija uzsūkšanās spēja un rezultātā kaulu masas kļūst vienāda abiem dzimumiem.

3.3.2. Pacientu diagnozes analīze

Starptautiskais statistiskais slimību un veselības problēmu klasifikators (ssk-10) – izmanto slimību klasifikāciju, kas nodrošina slimības, traucējuma vai cita veselības stāvokļa diagnozi. Osteoporozei ir trīs galvenās diagnozes: M80 - Osteoporozē ar patoloģisku lūzumu, M81 - Osteoporozē bez patoloģiska lūzuma, M82 – Osteoporozē citur klasificētu slimību dēļ [60].

3.2.tabula

Osteoporozes starptautiskā slimību klasifikācija [60]

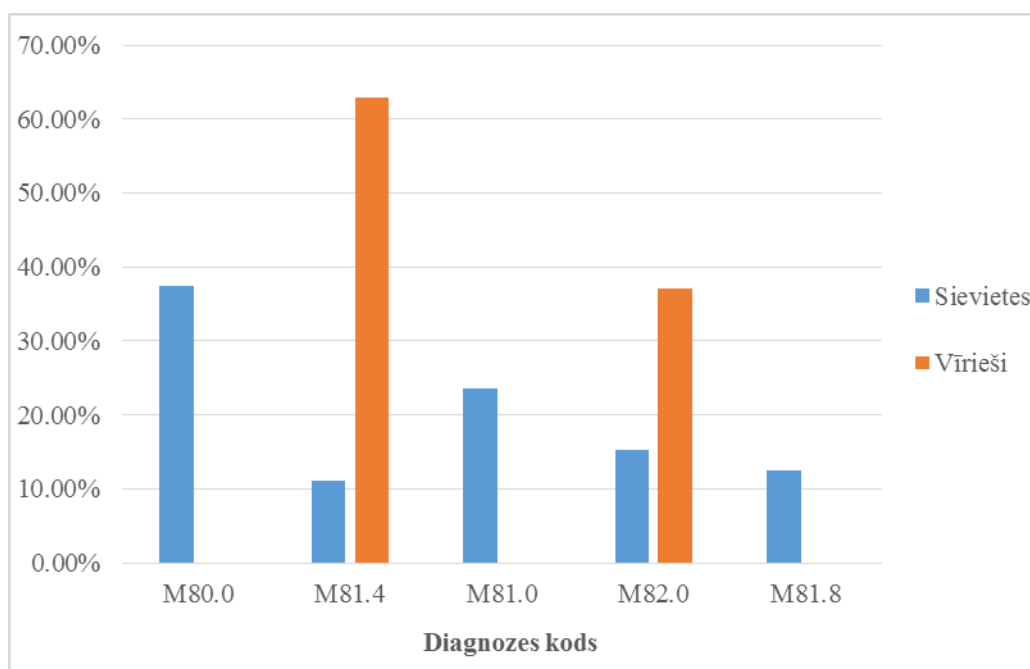
Diagnoze	Diagnozes kods	Diagnozes nosaukums
Osteoporozē ar patoloģisku lūzumu	M80.0	Postmenopauzes osteoporozē ar patoloģisku lūzumu
	M80.2	Bezdarbības osteoporozē ar patoloģisku lūzumu
	M80.4	Medikamentu izraisīta osteoporozē ar patoloģisku lūzumu
	M80.5	Idiopātiska osteoporozē ar patoloģisku lūzumu
	M80.8	Cita veida osteoporozē ar patoloģisku lūzumu
Osteoporozē bez patoloģiska lūzuma	M81.0	Postmenopauzes osteoporozē
	M81.2	Bezdarbības osteoporozē
	M81.4	Medikamentu izraisīta osteoporozē
	M81.5	Idiopātiska osteoporozē
	M81.8	Cita veida osteoporozē
	M82.0	Multiplas mielomatozes osteoporozē

Osteoporoze citur klasificētu slimību dēļ	M82.1	Osteoporoze endokrīnu traucējumu dēļ
	M82.8	Osteoporoze citur klasificētu slimību dēļ

Pēc uzstādītajām diagnozēm var secināt, ka:

Diagnoze – “Postmenopauzes osteoporoze ar patoloģisku lūzumu” ar diagnozes kodu M80.0 starp sievietēm tika uzstādīta visbiežāk – 27 reizes, un tas ir 37,5% no visām uzstādītajām diagnozēm.

Otrā visbiežākā diagnoze starp sievietēm ir “Postmenopauzes osteoporoze” ar diagnozes kodu M81.0, tika uzstādīta 17 reizes – 23,67% no visām uzstādītajām diagnozēm (att. 3.4.).



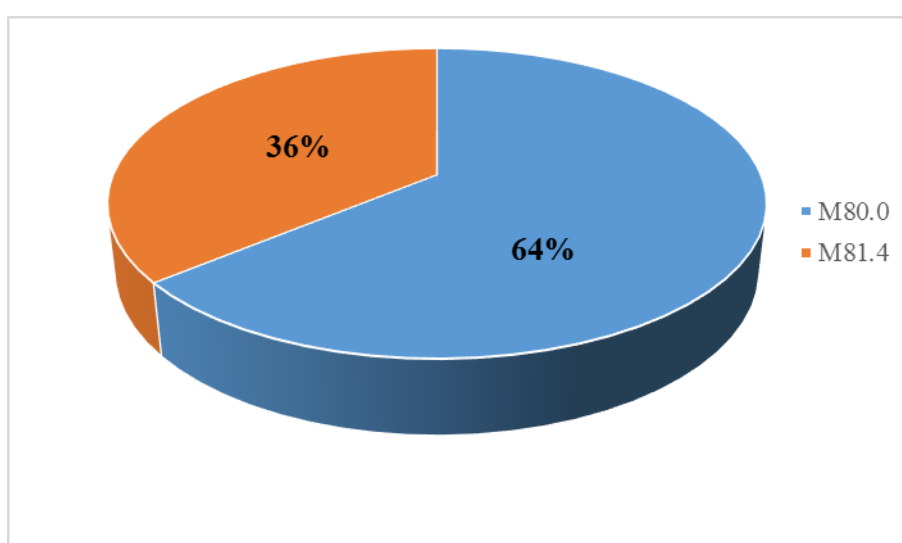
3.5. att. Pacientu sadalījums pa diagnožu kodiem

Apmēram vienādi bieži ir sastopamas diagnozes – “Osteoporoze citur klasificētu slimību dēļ” ar diagnozes kodu M82.8 - 11 reizes (15,28%) no visām uzstādītajām diagnozēm un “Cita veida osteoporoze” ar diagnozes kodu M81.8 – 9 reizes (12,5%) no visām uzstādītajām diagnozēm.

Diagnoze - “Medikamentu izraisīta osteoporoze” ar diagnozes kodu M81.4. sievietēm tika uzstādīta visretāk - 8 reizes, un tas ir 11,11% no visām uzstādītajām diagnozēm (att. 3.5.).

Vīriešu vidū vērojama pretēja tendence: diagnoze – “Medikamentu izraisīta osteoporozē” ar diagnozes kodu M81.4 tika uzstādīta visbiežāk – 22 reizes (62,86%). Otrā populārākā diagnoze - “Osteoporozē citur klasificētu slimību dēļ”, kas tika uzstādīta 13 reizes (37,14%) no visām uzstādītajām diagnozēm.

Salīdzinot iegūtos rezultātus no pacientu aptaujas ar rezultātiem no farmaceitu aptaujas, var secināt, ka visbiežāk osteoporozes medikamentus pērk sievietēs ar diagnozi “Postmenopauzes osteoporozē ar patoloģisku lūzumu” un otrā visbiežākā diagnoze ir “Medikamentu izraisīta osteoporozē” (att. 3.6.).



3.6. att. Osteoporozes diagnozes izplatība farmaceitu uzskata

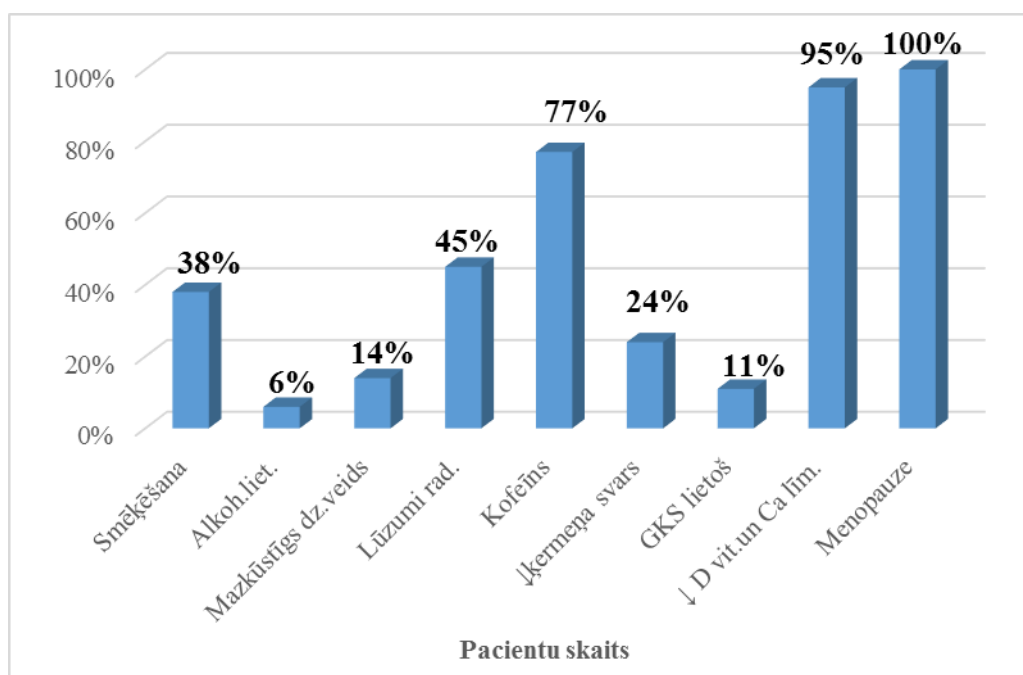
Ārsta intervijā tika konstatēts, ka visbiežākie diagnozes slēdzeni ir “Postmenopauzes osteoporozē ar patoloģisku lūzumu” un “Medikamentu izraisīta osteoporozē” (tab. 3.1.).

Analizējot visus iegūtos datus var secināt, ka viennozīmīgi visbiežāk uzstādīta diagnoze sievietēm ir “Postmenopauzes osteoporozē ar patoloģisku lūzumu” un tas liecina par to, ka sieviešu skaits ar tādām nopietnām komplikācijām, kā kaulu lūzumi, ir daudz lielāks, nekā sieviešu skaits agrīnā slimības attīstības stadijā. Vēl var secināt, ka biežākais slimības attīstības iemesls sievietēm ir menopauzes perioda dzimumhormonu līmeņa samazināšanās.

Otrā biežākā diagnoze ir “Medikamentu izraisīta osteoporozē”. Tādi medikamenti, ka piemēram, glikokortikosteroīdi, pārmērīgi lietoti tiroīdie preparāti, androgēnus deprivējošā terapija, kuņģa skābi mazinošie medikamenti ir būtiskais riska faktors osteoporozē. No visiem tiem preparātiem, glikokortikosteroīdu lietošana ir viens no jatroģēniem osteoporozes iemesliem.

3.3.3. Osteoporozes riska faktoru analīze sievietes vidū

Pēc iegūtiem rezultātiem var secināt, ka visām aptaujātajām sievietēm ir menopauze – 100% (72) sievietes, kas ir viens no galvenajiem riska faktoriem, jo dzimumhormonu nepietiekamības dēļ attīstās osteoporozes. Estrogēns ietekmē kaulu masu mainot balansu starp resorbciju un kaulaudu veidošanu. Un rezultātā iestājoties menopauzei, samazinās KMB un pieaug lūzumu iespējamība. Tomēr pētījumi norāda arī uz citu riska faktoru eksistēšanu [56].



3.7. att. Aptaujāto sievietes sadalījums atkarībā no osteoporozes riska faktoriem

Otrs izplatītākais riska faktors sievietes vidū ir samazināts D vitamīna un kalcija līmenis – 95% (68) sievietes. D vitamīna trūkums un samazināta kalcija uzņemšana veicina paratireoīda hormona un kaula trausluma palielināšanos. Pazemināts kalcija līmenis var liecināt par nepietiekamu kalcija daudzumu uzturā, par kādu vielmaiņas vai iedzimtu slimību.

No visām aptaujātajām sievietēm lielākā daļā - 77% (55) regulāri lieto kofeīnu saturošas dzērienus, kuru negatīvi ietekmē kaulaudu attīstību. Pierādīts, ka apmēram 4 krūzītes kafijas dienā var palielināt kaulu lūzumu risku. Kofeīns veicina kalcija izdalīšanos ar urīnu. Kohortas pētījumā tiek pierādīts, ka sievietēm, kas dzer kofeīnu saturošos dzērienus, piemēram, kolu katru dienu, ir mazāks kaulu minerālais blīvums, nekā tām, kas tos dzer reizi mēnesī[61].

Apmēram pusei respondentu sieviešu 45% (32) ir sastopams nākošais svarīgais riska faktors - osteoporotiskie lūzumi ģimenes anamnēzē. Gūžas kaula lūzumi radiniekiem līniju ir galvenais tāda paša lūzuma riska faktors vecākām sievietēm.

No kaitīgiem ieradumiem, tādiem kā smēķēšana, ir atkarīgi 38% (27) sieviešu. Kaulu masas zudums smēķējošiem cilvēkiem ir 1,5 – 2 reizes lielāks nekā nesmēķētājiem. Smēķētājiem samazinās uzņemta kalcija absorbcija un palielinās kaulu rezorbcija, salīdzinot ar nesmēķētājiem [48]. Tāds potenciāli novēršams riska faktors, kā alkohola lietošana, vismazāk sastopams starp respondentiem sievietēm, tikai 6% (4) sieviešu.

Samazināta ķermeņa masa, mazāka nekā 58 kg, starp aptaujātajām sievietēm tika novērota 24% (17) sievietēm. Samazināts ķermeņa masas indekss skaitās, ka nopietns riska faktors osteoporozes attīstīšanai.

Sēdošs mazkustīgs dzīvesveids sastopams tikai 14% (10) sievietēm.

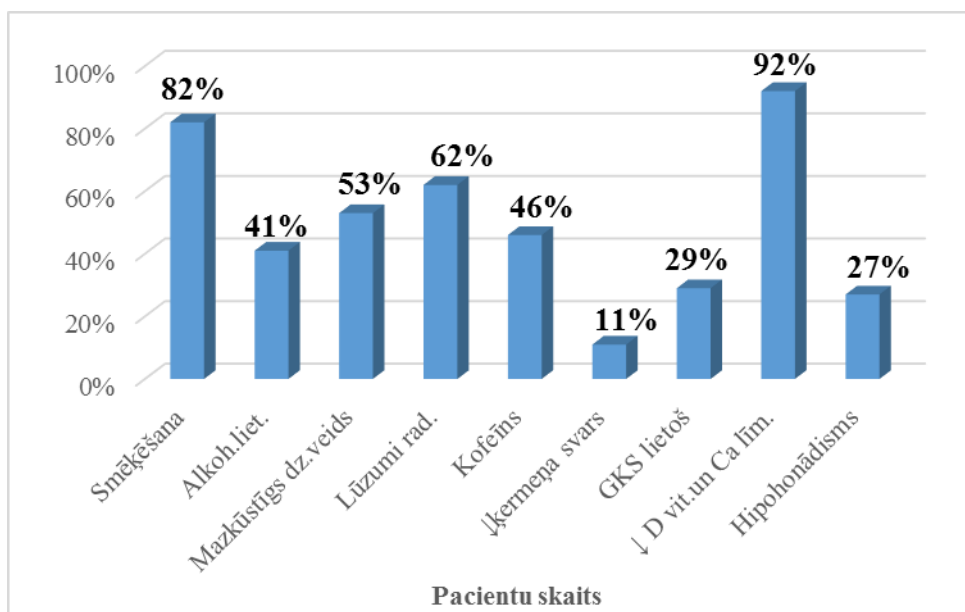
Viens no vismazākajiem riska faktoriem ir GKS lietošana, tikai 11% (8) sieviešu no visam aptaujātajām respondentiem (att.3.7.).

3.3.4. Osteoporozes riska faktoru analīze vīriešu vidū

Viens no izplatītākajiem riska faktoriem vīriešiem, tapāt kā sievietēm, ir samazināts D vitamīna un kalcija daudzums - 92% (31) respondentu. Salīdzinājumā ar sievietēm vīrieši lieto mazāk kofeīnu saturošus dzērienus, bet tas tāpat sastāda apmēram pusi no visiem aptaujātajiem vīriešiem – 46% (15) (att.3.8.).

Kaitīgu ieradumu izplatība vīriešu vidū vairāk sastopama, vīrieši smēķē apmēram trīs reizes biežāk – 82% (28) respondentu, bet alkoholu lieto 41% (14) no visiem aptaujātajiem pacientiem. FORMAN kohorta pētījumā, nosakot kaulaudu vielmaiņas marķierus, bija pierādīta sakarība starp alkoholu lietošanu un samazinātu kaulu minerālo blīvumu. Hroniska alkohola lietošana ir saistīta ar paaugstinātu kritienu risku un vīriešiem-alkoholiķiem biežāk novēro skriemeļu un gūžas kaulu lūzumus. Hroniska alkohola lietošana veicina hipogonādisma attīstību [62].

Viens no nopietnākajiem riska faktoriem, kuru nevajadzētu ignorēt arī vīriešiem - lūzumi ģimenes anamnēzē.



3.8. att. Aptaujāto vīriešu sadalījums atkarībā no osteoporozes riska faktoriem

Mazkustīgs dzīvesveids sastopams ļoti bieži, apmēram pusei aptaujāto respondentu vīriešu – 53% (18). Fiziska aktivitāte labvēlīgi ietekmē skeleta uzbūvi un stiprību.

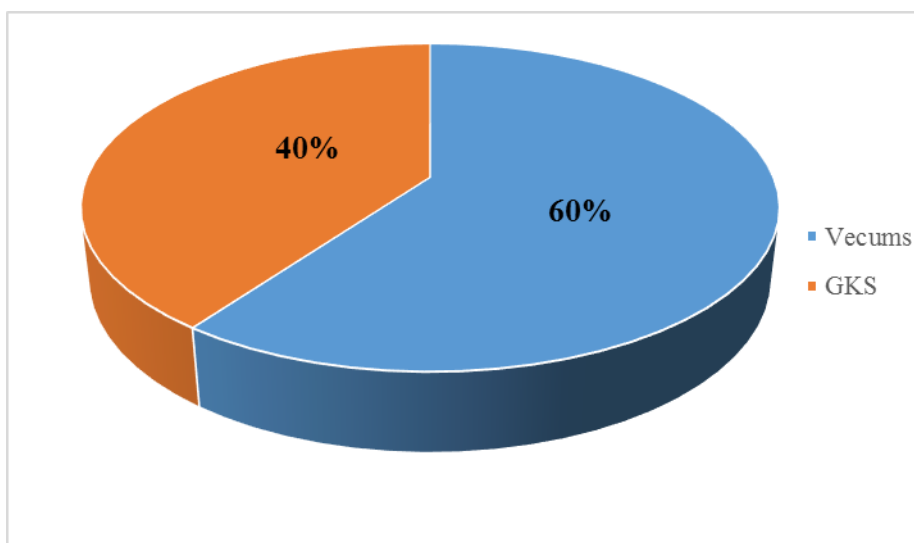
GKS terapijas lietošana ilgāk par trim mēnešiem jebkādas slimības ārstēšanai ir nopietns riska faktors, kas rada kaulaudu zudumus un lūzumus, īpaši pēcmenopauzes periodā sievietēm un arī vīriešiem pēc 50 gadu vecuma sasniegšanas. Kaulu lūzumu risks pēc daudzu pētījumu datiem, pakāpeniski un lēni palielinās. GKS izraisīta osteoporozē sievietēm biežuma ziņā atrodas otrajā vietā aiz menopauzes, bet vīriešiem pat pirmajā vietā. No visiem aptaujātajiem vīriešiem 29% (10) pacienti lieto GKS terapiju (att.3.8.).

Tāpat kā sievietēm, vīriešiem dzimumhormonu samazināta sintēze un izdale izraisa osteoporozē un ar to saistītos lūzumus. Pazemināts testosterona un estrogēna līmenis, palielināts SHBG daudzums saistīts ar palielinātu risku skriemeļu lūzumiem osteoporozes rezultātā [32]. Pētījumā tika konstatēts, ka hipohonādisms ir 27% (9) aptaujāto vīriešu.

Visretākais riska faktors, kas bija sastopams starp respondentiem vīriešiem, bija samazināta ķermeņa masa - tikai 11% (4).

Salīdzinot anketās iegūtos datus ar ārsta interviju var secināt, ka ir divu tipu riska faktori. Pirmais tips - ir ar dzīvesveidu saistītie, piemēram, smēķēšana, alkohola lietošana, nepietiekama kalcija uzņemšana ar uzturu, D vitamīna nepietiekamība, samazināts ķermeņa svars un nepietiekama fiziskā aktivitāte. Pacienti paši var to kontrolēt un, pat ja nesanāk pilnīgi izvārties, tad samazināt to negatīvo ietekmi. Otrais tips - ir klīniskie riska faktori, kuri nav

atkarīgi no pacientiem, pie tiem pieder anamnēzes dati, klīniskie stāvokli un ģenētiska pārmantojamība (tab.3.1.).



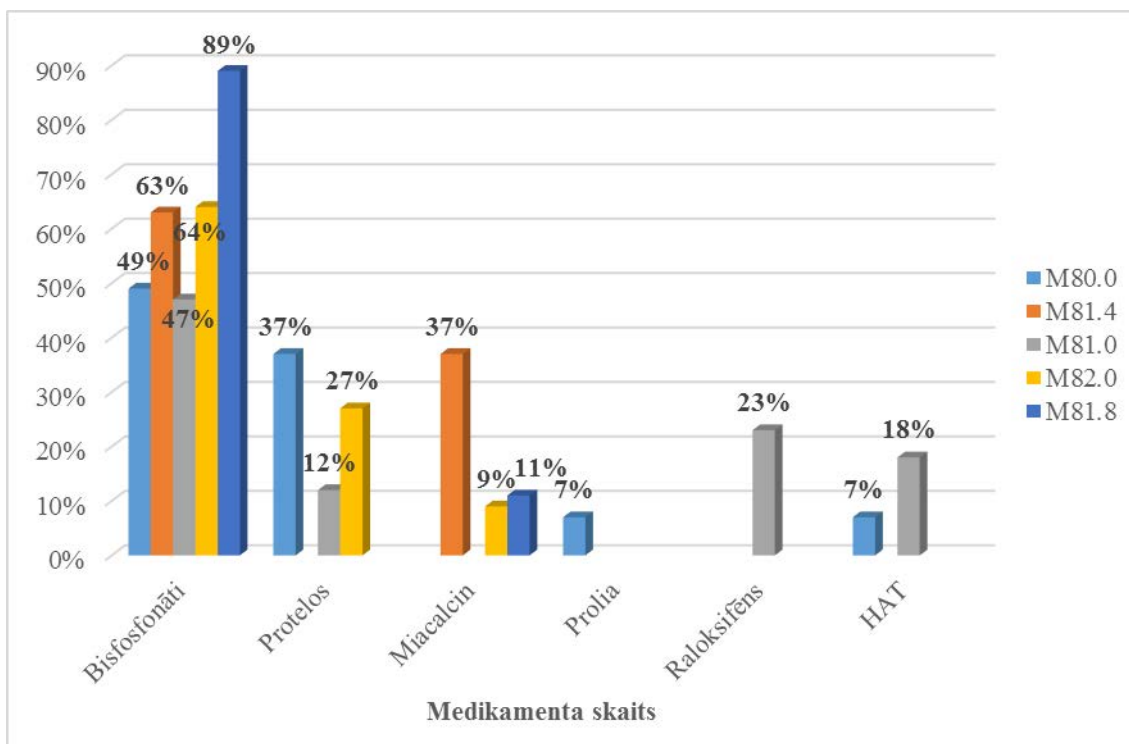
3.9. att. Nopietnākie riska faktori farmaceitu uzskatā

Būtiskie riska faktori, redzot kurus farmaceits nosūta pacientus pārbaudīt kaulu minerālo blīvumu, ir vecums un ar to saistīta dzimumhormona līdzsvara maiņa, piemēram, sievietēm menopauzes laikā un GKS lietotājiem (att. 3.9.).

3.3.5. Medikamentu sadalījums sievietēm atkarība no uzstādītas diagnozes

Vislielāko preparātu klāstu izraksta sievietēm ar diagnozēm M80.0 (Postmenopauzes osteoporozē ar patoloģisku lūzumu) un M81.0 (Postmenopauzes osteoporozē). *Postmenopauzes osteoporozē ar patoloģisku lūzumu* terapijas pamatā ir bisfosfonāti, tos izrakstīja 49% (13) no visām 27 sievietēm ar šo diagnozi. Ar tādu pašu diagnozi 37% (10) respondentu nozīmēja Protelos preparātu lietošanu. Sievietēm ar šo diagnozes kodu valsts kompensē bisfosfonātus un Stroncija ranelātu 50% apmērā. Divām pacientēm tika nozīmēta hormonu aizvietojoša terapija (HAT) – 7% sieviešu (att.3.9.).

Daži klīniskie pētījumi (Kanis, 1995. un Lindsay,1995.) nodemonstrēja estrogēnu aizvietojošu terapiju labvēlīgu ietekmi uz kaulu masas pieaugumu pēc menopauzes. Pierādīts, ka samazinās ar osteoporozes saistītu lūzumu biežums, kā arī paaugstinās kaulu minerālais blīvums [63].



3.9. att. Medikamentu sadalījums sievietēm atkarība no uzstādītās diagnozes

Vēl 2 pacientēm tika nozīmēta Prolia – 7% sieviešu. M80.0 ir vienīgais diagnozes kods, pie kura tika nozīmēts denosumaba preparāts sievietēm.

Postmenopauzes osteopozē bez pataloģiska lūzuma - no 17 sievietēm ar šo diagnozes kodu 47% (8) pacientēm tika nozīmēti bisfosfonāti. Nākošais populārākais medikaments – Raloksifēns - bija izrakstīts 23% (4) sieviešu. Randomizēta, placebo-kontrolēta pētījumā tika secināts, ka raloksifēns paaugstina kaula minerālo blīvumu gūžas un skriemeļu kaulos, un samazina gūžas kaula lūzumu risku. Salīdzinot ar placebo, raloksifēns palielināja KMB muguras jostas daļā un pie augšstilba kaula kakliņa, kā arī ievērojami samazināja kaulu aprites rādītājus [56]. HAT preparātus izrakstīja tikai 18% no visiem respondentēm ar šo diagnozi. SERM un HAT medikamenti netiek kompensēti ne pie viena diagnožu koda. Protelos bija nozīmēts tikai 12% (2) sieviešu.

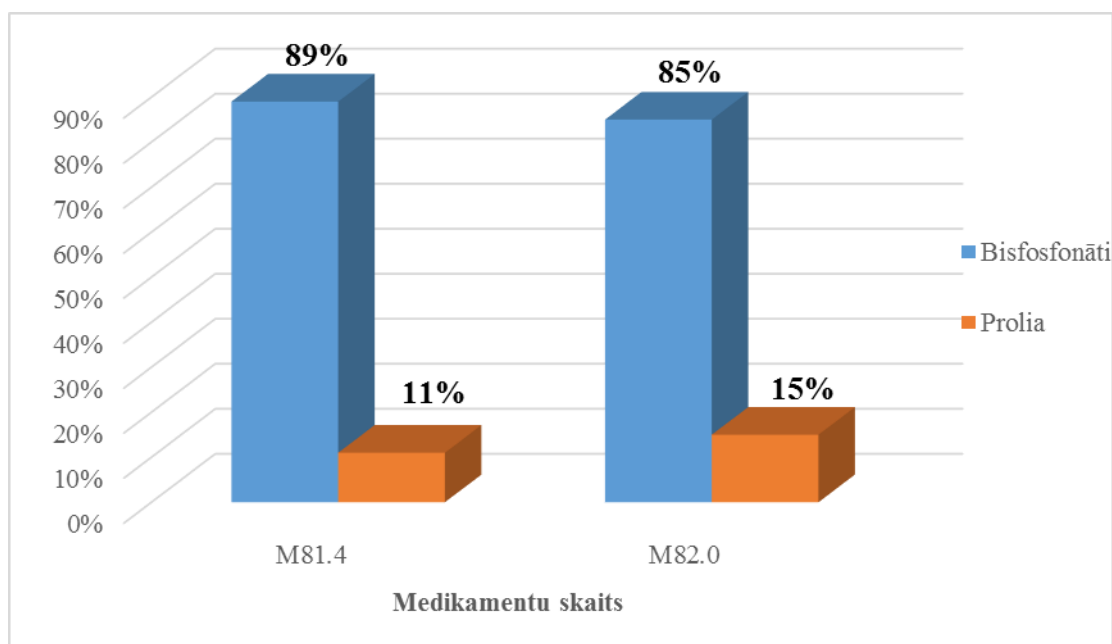
Pētījuma laikā diagnoze *Osteoporoze citur* tika konstatēta 11 sievietēm, 63% (7) no tām bisfosfonātu terapija tika nozīmēta 27% (3) sieviešu – Protelos. Miacalcīnu nozīmeja tikai 9% (1) sieviešu ar šo diagnozi.

Daži kontrolējami pētījumi pierādīja, ka kalcitonīna (Miacalcīns) lietošana, parenterāli vai nazāli (200 IV dienā), samazina kaulu masas zudumu sievietēm pēcmenopauzē. Arī ir pierādīta kalcitonīna spēja samazināt sāpes akūtu skriemeļu lūzumu gadījumos [64]. (att.3.9.)

Medikamentu izraisītai osteoporozei 63% (5) sievietēm tika izrakstīti bisfosfonāti un 37% (3) – kalcitonīns. Cita veida osteoporoze arī tika izrakstīti tikai bisfosfonātu preparāti – 88% (8) sievietēm un kalcitonīns - 11% (1). (att.3.9.)

3.3.6. Medikamentu sadalījums vīriešiem atkarība no uzstādītas diagnozes

Pētījumā laikā novērots, kā vīriešiem pārsvarā tika uzstādītas tikai divas diagnozes. Pirmā - *Medikamentu izraisītai osteoporozei* - nozīmēta bisfosfonātu terapija 89% (18), tikai 11% (4) vīriešu ar šo diagnozes kodu nozīmēta Prolia. Otrā diagnoze – *Osteoporoze citur*, pie kuras arī vairāk tika nozīmēta bisfosfonātu terapija - ...produkts...- 85% (11) vīriešu no 13 vīriešiem ar šo diagnozes kodu; pārējiem 15% (2) vīriešu - Prolia.



3.8. att. Medikamentu sadalījums vīriešiem atkarība no uzstādītās diagnozes

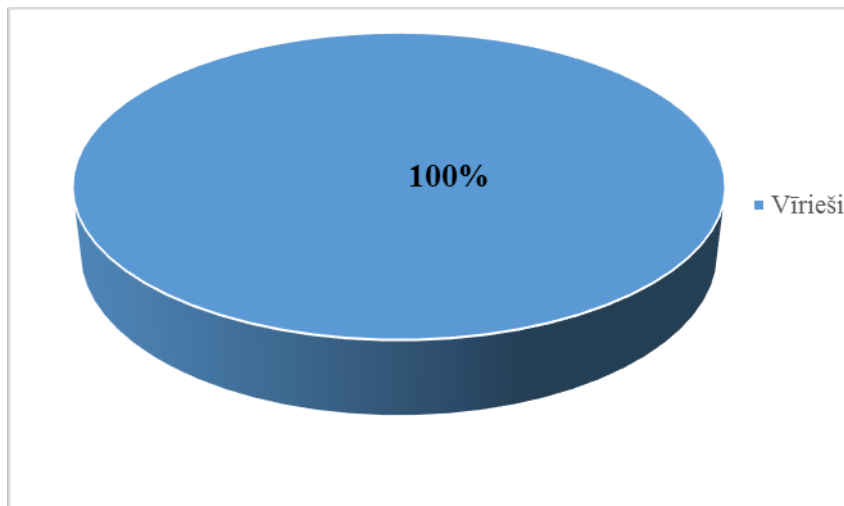
Pētījumā laikā tika konstatēts, ka vispopulārākie preparāti pie dažādām diagnozēm ir tieši bisfosfonātu grupas medikamenti. Katram diagnozes kodam lielākai pacientu daļai tika izrakstīta bisfosfonātu terapija. Salīdzinot iegūtos datus ar atbildēm no ārsta intervijas var secināt, ka tiešam bisfosfonāti ir pirmās izvēlēs pretosteoporozes medikamenti. Otrais plašāk lietotais medikaments ir Stroncija ranelāts - Protelos. Tādam pašam diagnožu skaitam tika izrakstīts kalcitonīns. Miakalcīns skaitās kā otras kārtas medikaments, kuru vairāk izraksta

skriemeļu lūzumu izraisīto sāpju novēršanai. Pētījumos tika pierādīts kā denosumabs vienlīdz efektīvi palīdz sievietēm un vīriešiem [39],bet, kā redzams no pacientu aptaujas datiem, pārsvarā tiek izrakstīts tieši vīriešiem. Tas var būt saistīts ar to, ka, ja pacientam ir kontrindicēti bisfosfonātu medikamenti, Stroncija ranelāts ir nākošais izvēles medikaments osteoporozes ārstēšanai sievietēm. Līdz ar to vīriešiem tiek nozīmēta Prolia.

Vairumā gadījumu medikamenta izvēli nosaka cena. Neskatoties uz to, ka Denosumabs ir jaunas paaudzes preparāts un vairākos pētījumos pierādīta tā efektivitāte un blakusparādības nav tik nopietnas kā vairākiem pretosteoporozes preparātiem [39], ārsti to izraksta reti, ekonomiska aspekta dēļ (liels līdzmaksājums).

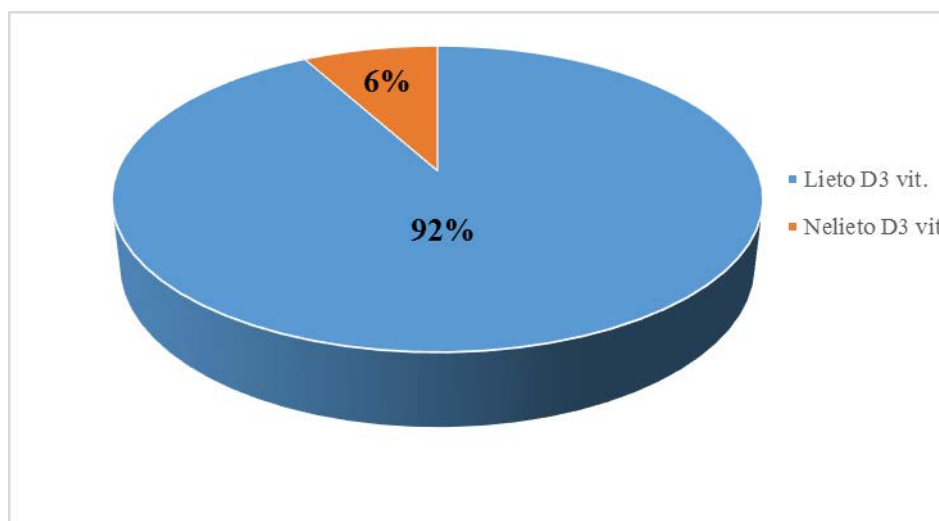
3.3.7. D3 vitamīna lietošana pacientu vidū

Starp aptaujātajiem vīriešiem 100% (35) vīrieši lieto D3 (Cholecalciferolum) vitamīnu (att.3.9.).



3.9. att. D3 vitamīna lietošana vīriešu vidū

Savukārt, tās sievietēs, kuras lieto Fosavance preparātu, kā papildterapiju nelieto D3 vitamīnu – 6% (5) sieviešu no visam aptaujātajām respondentēm, jo Fosavance preparāts ir kombinēts bisfosfonāts, kurš sastāv no alendronskābes un kolekalciferola (D3 vitamīns), tāpēc ārsti neiesaka papildus lietot D3 vitamīnu. Tiem pacientiem, kuriem ir izrakstīti citi medikamenti – 92% (67) sieviešu, papildus lieto kalciju un D vitamīna terapiju. Arī tiem pacientiem, kuriem ir kalcijs un D vitamīns normas robežās, kā profilaksi ārsts izraksta D3 vitamīnu. Lai sekmīgi izārstēt osteoporozī, nepieciešams papildus pieņemt D3 vitamīnu, bet to lietošanu nevar uzskatīt par pamatterapiju.

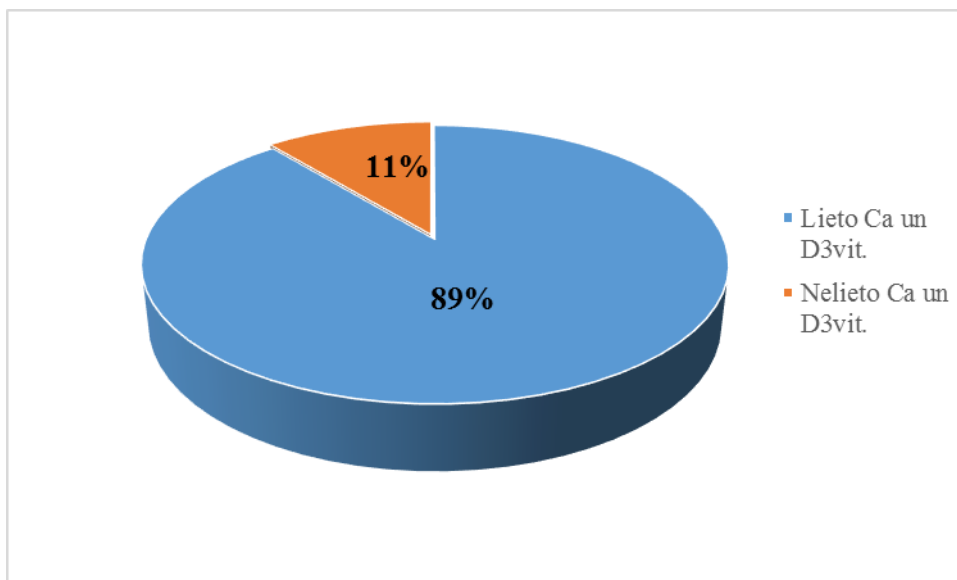


3.10. att. D3 vitamīna lietošana sieviešu vidū

No ārsta intervijas tika secināts, ka osteoporozes pacientiem ar samazinātu D vitamīna līmeni, obligāti ir jākompensē tā deficīts. D vitamīna deficīta ārstēšanas pamatā ir iztrūkstošā vitamīna aizvietošana ar D3 vitamīnu saturošiem līdzekļiem.

3.3.8. Ca un D3 uztura bagātinātāju lietošana pacientu - sieviešu un vīriešu - vidū

Gandrīz visi no aptaujātajiem pacientiem lieto kalciju un D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus - 89% (95) no visiem respondentiem sievietēm un vīriešiem. 11% (12) no aptaujātajiem vīriešiem un sievietēm, kā papildterapiju kalciju un D vitamīnu nelieto (att.3.10.).



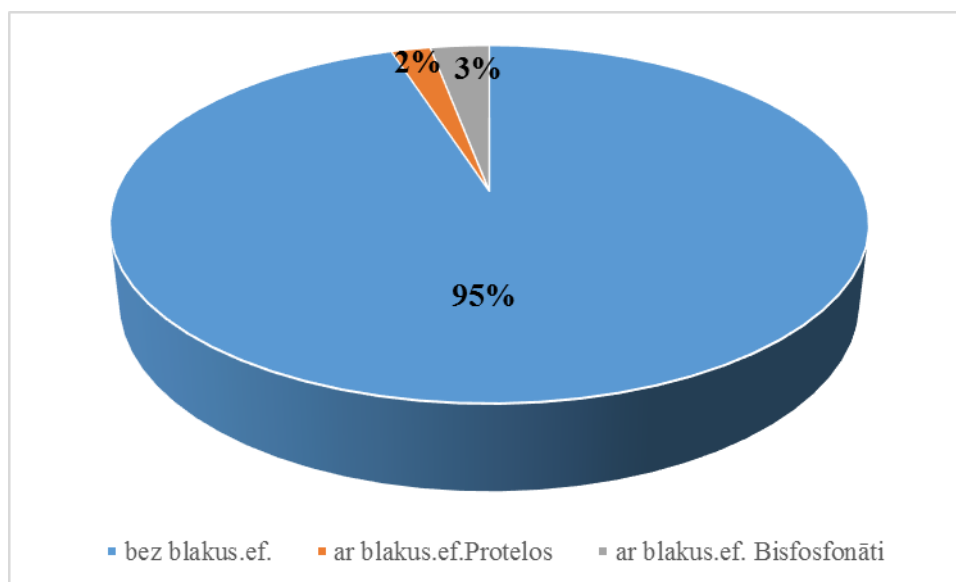
3.10. att. Kalcija un D3 vitamīna lietošana pacientu vidū

Kalcija un D vitamīna uzņemšana ir būtiski svarīga, lai novērstu osteoporozes attīstību. Amerikāņu Medicīnas Institūts (IOM) noteica, ka pacientiem, kas slimo ar osteoporozī, obligāta kalcija diennakts deva ir 1200 mg, D vitamīna deva ir līdz 1000 SV dienā [65].

Pēc farmaceita atbildēm var secināt, ka lielākā daļa no osteoporozes pacientiem pērk kalciju ar D vitamīnu. Salīdzinot iegūtos rezultātus ar ārsta interviju var secināt, ka 92% no aptaujājajiem pacientiem ievēro ārsta norādījumus un lieto kā papildterapiju kalciju kopā ar D vitamīnu.

3.3.9. Blakusparādību sastopamības biežums

Dominējošai pacientu daļai nebija nekādu blakusefektu no izrakstītās terapijas – 95% (102) respondentu. Blakusefektus novēroja daži no pacientiem, kuri lietoja bisfosfonātus – 3% (3) pacienti un Stroncija ranelātu – 2% (2) pacienti no visiem aptaujajajiem (att.3.11.).



3.11. att. Blakusparādību sastopamības biežums

Deviņos III fāzes osteoporozes klīniskajos pētījumos, kuru ilgums bija līdz pat 3 gadiem, tika salīdzināta bisfosfonātu lietošanu reizi dienā ar placebo. Vairums nevēlamo blakusparādību, ko novēroja klīniskajos pētījumos, bija viegli vai vidēji smagi un parasti terapija nebija jāpārtrauc. Visbiežākās blakusparādības bija: kuņģa-zarnu trakta traucējumi - vēdera sāpes, aizcietējums, dispepsija, caureja, barības vada čūla. Arī bieži novēroja galvassāpes, skeleta-muskuļu sāpes [66].

Ja bisfosfonāts bija ievadīts vēnā, tad papildus novēroja tādus simptomus, kā paaugstinātas jutības ādas reakcijas, tostarp angioneirotiskā tūska, ģeneralizēti izsitumi, bullozas ādas reakcijas, kas vairākos gadījumos bija smagi izteiktas [66].

Stroncija ranelāta lietošanas dēļ palielinās venozās trombembolijas risks, bet pieviejosa jauni dati par nopietniem kardiāliem notikumiem stroncija ranelāta lietotāju grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Nejaušinātos placebo kontrolētos pētījumos tika noteikts, ka pacientiem ar kardiovaskulāriem un asinsvadu slimībām anamnēzē ir palielināts kardiovaskulārais notikumu risks. Lai minimalizētu iespējamo risku, pirms lietošanas rekomendē izvērtēt pacienta kardiovaskulāro risku. Ja pacientam attīstās kāda no kardiovaskulāriem slimībām, preparāta lietošana ir jāpārtrauc [67].

Nevienam starp aptaujātajiem farmaceitiem nav bijis pacients, kurš būtu sūdzējies par osteoporozes terapijas medikamentu izraisītajiem blakusefektiem. Šādu nelielu pacientu skaitu, kuri novēroja sev blakusefektus, var pamatot ar to, ka ārsts, farmaceits un pacients strādā saskaņoti. Ārsts izraksta pacienta diagnozei piemērotu terapiju, izvērtējot riska faktoros,

terapijas panesamību un medikamentu lietošanas ilgumu. Farmaceits paskaidro, kā pareizi lietot zāles, brīdina par blakusparādībām. Savukārt pacients ievēro visus ārsta un farmaceita norādījumus.

4.SECINĀJUMI

1. No ārsta intervijā iegūtās informācijas izriet, ka osteoporoze ir pasaulē visbiežāk izplatīta kaulu vielmaiņas slimība un tās izplatība pieaug, palielinoties iedzīvotāju vecumam un dzīvildzei. Ir divu tipu osteoporozes riska faktori: pirmie, kas saistīti ar dzīvesveidu (piem., liekais svars, zema fiziska aktivitāte u.c.), un otrie, kas nav atkarīgi no pacienta (piem., ģenētiska pārmantojamība, slimības, vecums).
2. Aptaujas rezultāti liecina, ka sievietes vidū osteoporozes slimību novēro apmēram divreiz biežāk, nekā vīriešu vidū. Biežāka diagnoze sievietēm ir “Postmenopauzes osteoporoze ar patoloģisku lūzumu”, vīriešiem - “Medikamentu izraisīta osteoporoze”.
3. Aptaujā tika konstatēts, ka populārākie medikamenti visās diagnožu grupās ir bisfosfonātu grupas medikamenti. Otrās plašāk lietotais medikaments sievietes vidū ir Protelos – 10 receptes (jeb 37%). Vīriešiem otrās plašāk lietotais medikaments ir Prolia 4 receptes (jeb 11%), kam ir maza aprīte, jo tā ir saistīta ar ekonomiskajiem aspektiem – liels pacienta līdzmaksājums.
4. 102 (jeb 95%) respondentu netika novērojuši nekādas blakuspaādības, lietojot nozīmētos osteoporozes medikamentus.
5. Visizplatītākie riska faktori sievietēm ir menopauze, samazināts kalcija un D vitamīna līmenis un kofeīnu saturošu dzērienu regulāra lietošana. Vīriešu vidū arī kalcija un D vitamīna trūkums, smēķēšana un alkohola lietošana, kā arī lūzumi ģimenes anamnēzē.
6. Aptiekā „Euroaptieka A5” pēc 273 īpašo recepšu analīzē noteikts, ka sievietēm biežāk nozīmētais preparāts bija bisfosfonātu grupas medikaments “ Fosavance” 97 receptes (jeb 43%), bet vīriešiem - bisfosfonātu grupas preparāts Risendros 20 receptes (jeb 42%).

PATEICĪBAS

Vēlos pateikties darba vadītājai Kristīnei Vrubļevskai par atsaucību un palīdzību darba veikšanā. Palidies “Euroaptiekas A5” vadītājai par atļauju veikt pētījumu.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. **Aizstrauta, T., Ādamsone, I., Matule, D., et. al.** *Osteoporozes diagnostikas, profilakses un ārstēšanas vadlīnijas*. Rīga: Osteoporozes Vadlīnijas LOB, 2005. 6. – 67. lpp.
2. **Ādamsone, I.** Par osteoporozes terapiju preparātu efektivitāti. *Doctus*, 2010, Nr. 6, 21. – 24. lpp.
3. **Sluckis, L.** *BALSTAUDI UN LOCĪTAVA – bioķīmija un funkcijas*. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2006. 145. - 198.lpp.
4. **Markovs, J.** *Šūnu bioloģija un pamataudi*. Rīga: Literārā brālība, 2011. 97.- 113.lpp.
5. **Woolf, A., Dixon A. J.** *Osteoporosis: a clinical guide*. Gillingham: Grafos, 2011. 232 p.
6. **Jankovskis, G., Beldava, I., Čūrišķis, A., Strēlis, K.** *Osteodiagnostika, Osteoprofilakse, Osteoreflsoterapija*. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2005. 57.-81.lpp.
7. **Lejnieks, A.** Osteoporozes patoģenētiskie aspekti un iespējamā terapija. *Latvijas Ārsts*, 2012, Nr.2, 6.-9.lpp.
8. **Eglīte, K.** *Anatomija. Skelets un Muskuļi*. LU Akadēmiskais apgāds, 2004. 5. - 16. lpp.
9. **Rasa, I.** Jaunas osteoporozes klīniskās vadlīnijas Latvijā. *Latvijas Ārsts*, 2011, Nr.10, 12. – 14. lpp.
10. **Campbell, M., Farrell, S.** *Biochemistry, 7th edition*. Nelson: PreMediaGlobal, 2009. 578 – 583 p.
11. **Black, A., Sandison, R., Reid, D.** *The facts. Osteoporosis*. New York: Oxford University Press Inc., 2008. 82 p.
12. **Campbell, M., Farrell, S.** *Biochemistry, 7th edition*. Nelson: PreMediaGlobal, 2009. 578 – 583 p.
13. **Purviņš, I., Purviņa, S.** *Praktiskā farmakoloģija*. Rīga: Zāļu infocentrs, 2011. 788 lpp.

14. **Wojcicka, A., Bassett, J.H. D., Williams, G. R.** Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, N 7, vol. 1830, p. 3979 – 3986.
15. **Britto, J.M., Fenton, A.J., Holloway, W.R., Nicholson, G.C.** Osteoblast mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology*, 2004, vol. 139, p. 169 – 176.
16. **Meunier, P.J., Bianchi, G.G., Edouard, C.M.** Bony manifestations of thyrotoxicosis. *Orthopedic Clinics of North America*, 2002, vol. 3. p. 745 –774.
17. **Murphy, E., Williams, G.R.** The thyroid and the skeleton. *Clinical Endocrinology*, 2004, vol. 61. p. 285–298.
18. **Miura, M., Tanaka K, Komatsu, Y, et.al.** A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH)(2)D(3) in osteoclast formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2002, N 4, vol. 291. p. 987 – 994.
19. **Bassett, J. H. D., Williams, G.R.** The molecular actions of thyroid hormone in bone. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*, 2003, N 8, vol. p. 356 – 364.
20. **Berg, JM., Tymoczko, JL., Stryer, L.** *Biochemistry, 7th edition*. Basingstoke: W. H. Freeman and Company, 2007. 813 – 815 p.
21. **Lase, I.** D vitamīna fizioloģija un ekstraskelētālās funkcijas. *Latvijas Ārsts*, 2010, Nr.10, 32. - 35. lpp
22. **Lejniņš, A., Rasa, I.** Jauni aspekti pēcmēnopauzes osteoporozes ārstēšanā. *Latvijas Ārsts*, 2006, Nr. 9, 16. - 21.lpp.
23. **Medne, A.** Osteoporozes un tās riska faktori. *Latvijas Ārsts*, 2006, Nr. 10, 26. - 29.lpp.
24. **Jankovskis, G., Beldava, I., Līviņa, et. al.** *Skelets kustībā un veselība*. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2009. 111.lpp.
25. **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, N 17. 1055 – 1064 p.
26. **Pavliņa, I., Rasa, I.** Vai visa osteoporozes terapija ir vienādi efektīva? *Latvijas Ārsts*, 2009, Nr. 10, 39.-43.lpp.
27. **Ādamsons, I.** *Klīniska medicīna, otrā grāmata*. Rīga: Medicīnas apgāds, 2012. 185. – 198. lpp.
28. **Mukāne, M.** Osteoporozes izmeklējumi. *Latvijas osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācijas oficiālais izdevums*, 2014, Nr.2, 17 lpp.

29. **Steinbuch, M., Youket, T.E., Cohen, S.** Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int.*, 2004, N 15, p. 323 – 328.
30. **Melhus, H., Michaelsson, K., Kindmark, A. et al.** Excessive intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med*, 1998, N 129, p. 770.
31. **Rasa, I., Mukāne, M.** Osteoporozes nav tikai sieviešu slimība. *Doctus*, 2015. Nr. 3, 15. – 23. lpp.
32. **Matthew, D., Mauck, K.F., Elraiyah, T., et al.** Risk Factors for Low Bone Mass-Related Fractures in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, N 6, vol. 97, p. 1861 – 1869.
33. **Schieszer, J.** Osteoporosis Significantly Underdiagnosed, Undertreated in Men. [tiešsaiste] – [atsauce 3.05.2015.]. Pieejams:
<http://www.endocrinologyadvisor.com/osteoporosis-in-men/article/395415/>
34. **Rasa, I.** Rīga: Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija, 2011, 56 lpp.
35. **Grampp, S., Henk, C., Krestan, C., Resch, H., Kainberger, F., et al.** Quantitative US of the calcaneus: cutoff levels for the distinction of healthy and osteoporotic individuals. *Radiology*, 2001, N 220, p. 400.
36. **Pavliņa, I., Rasa, I.** 3. Baltijas osteoporozes kongresa apskats. *Doctus*, 2011, Nr. 5, 17. – 20. lpp.
37. **Mukāne, M.** Kaulu veselība. Par kaulu veselību no asins parauga rudens 2014
38. **Lejnieks, A.** Pārdomas par Latvijas osteoporozes pacientu aptaujas rezultātiem. *Latvijas Ārsts*, 2006, Nr. 12, 15 lpp.
39. **Anjan Khadkab, A., Sharmac, A.K. et al.** Denosumab: A bone antiresorptive drug. *Medical Journal Armed Forces India*, 2014, vol.71, p. 71 – 75.
40. **Rosielle, D.** Denosumab, palifermin, and the costs of supportive cancer care. [tiešsaiste] – [atsauce 4.04.2015]. Pieejams:
<http://www.pallimed.org/2011/07/denosumab-palifermin-and-costs-of.html>
41. **Leslet, J.Scott.** Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *Drugs Aging*, 2014, N 7, vol. 31, p. 555 – 576.
42. **Rasa, I., Mukāne, M.** Aktuālais par osteoporozī. *Doctus*, 2014, Nr. 12, 28. – 34. lpp.
43. **Orwoll, E., Teglbjarg, CS., Langdahl, BL., et al.** A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low

Bone Mineral Density. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, N 9, vol. 97, p. 3161 – 3169.

44. **Pavliņa, I., Pildava, S.** Osteoporoze – no skrīninga līdz ārstēšanai. *Doctus*, 2012, Nr.10, 26 lpp.

45. Zāļu apraksts. Pieejams: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010052679008/anx_79008_lv.pdf

46. **Baron, R., Ferrari, S., Graham, R. et. al.** Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Metabolic Bone Disease and Related Research*, 2010, N.4, vol. 48. p. 677-692.

47. International Osteoporosis Foundation [tiešsaite] – [atsauce 1.05.2015].

Pieejams:

http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Eastern%20Europe%20Central%20Asia/Eastern_European_Central_Asian_Audit_2010-RU.pdf

48. **Andersen, S., Laurberg, P.** Age impact on clinical risk factors does not justify the age related change in referral pattern for osteoporosis assessment - Data from the Aalborg University Hospital Record for Osteoporosis Risk Assessment (AURORA). *Maruitas*, 2015, N 3, vol. 80, p. 302 – 307.

49. **Rosen, N.H.** Patient information: Osteoporosis prevention and treatment (Beyond the Basics).[tiešsaite] - [atsauce 1.05.2015]. Pieejams:

<http://www.uptodate.com/contents/osteoporosis-prevention-and-treatment-beyond-the-basics>

50. International Osteoporosis foundation. [tiešsaite]. 2014. gads – [atsauce 1.05.2015].

Pieejams:

<http://share.iofbonehealth.org/WOD/2014/thematic-report/WOD14-Report-RU.pdf>

51. Latvijas Republikas Veselības Ministrija. [tiešsaite] – [atsauce 5.04.2015].

Pieejams: <http://www.vm.gov.lv/lv/tava-veseliba/medikamenti/?print>

52. Kompensējamo zāļu saraksts. Nacionālais veselības dienests, 2015. gads

53. Latvijas Republikas tiesību akti. MK noteikumi Nr.2.2., 25.10.2015, Rīga:

Ministru kabinets [atsauce 2.05.2015]. Pieejams : <http://likumi.lv/doc.php?id=104228>

54. **Stone, M., Zahed, I.** Bonviva (Ibandronic acid): a new, once-monthly bisphosphonate. *Prescriber*, 2006, N 23, vol. 17, p. 15 – 21.

55. **Cheng, M.H., Fuh, J.L., Lee, W.L., et.al.** Osteoporosis treatment in postmenopausal women with pre-existing fracture. *Obstetrics&Gynecology*, 2012, N 23, vol. 51, p. 153 – 166.

56. **Ettinger, B., Stakkestad, J., Cohen, J.F., et. al.** Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene. *JAMA*, 1999, N 7, vol. 282, p. 637 – 645.
57. **Brian, Y., Joseph, S., Richardson, M., et. al.** Delayed/non-union of upper limb fractures with bisphosphonates: systematic review and recommendations. *ANZ Journal of Surgery*, 2014, N 4, vol. 84, p. 218 – 224.
58. **Smith, M.R., Matthew, R., Feldman, R., et.al.** Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2009, N 361, p. 745 – 755.
59. **Hilgsmann, M., Sedrine, W.B., Bruyere, O., et. al.** Cost-effectiveness of strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2013, N24, p. 2291 – 2300.
60. Slimību profilakses un kontroles centrs. [tiešsaite] – [atsaice 2.05.2015.]. Pieejams: <http://www.spkc.gov.lv/datu-bazes/>
61. **Tucker, K.L., Qiao, N., Kiel, D.P., et. al.** Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: the Framingham Osteoporosis Study. *AmJClinNutr*, 2006, N4, vol. 84, p. 936 – 942.
62. **Tamaki, J., Kouda, K., Kurumatani, N., et. al.** Alcohol intake and bone status in elderly Japanese men: Baseline data from the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Bone*, 2011, N 2, vol. 49, p. 275 – 280.
63. **Bakker, A., Klein-Nulend, J., Bacabac, G. R., et. al.** Bone cell mechanosensitivity, estrogen deficiency, and osteoporosis. *Journal of Biomechanics*, 2015, N 5, vol. 48, p. 855 – 865.
64. **Body, J. J.** Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 2002, N 5, vol. 30, p. 75 – 79.
65. **Burckhardt, P.** Calcium and vitamin D in the treatment and prevention of osteoporosis: The actual dilemma. *Therapeutische Umschau*, 2012, N 3, vol. 69, p. 153-161.
66. Zāļu apraksts. [tiešsaite] – [atsauce 10.05.2015.] Pieejams: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2014/20140627129135/aux_129135_lv.pdf
67. Zāļu apraksts. [tiešsaite] – [atsauce 10.05.2015.] Pieejams: http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf

Intervija

1. Kāds ir osteoporozes galvenais ārstēšanas mērķis?
2. Cik nopietna ir osteoporozes situācija Latvijā un visā pasaulē?
3. Kādi ir būtiskākie riska faktori, zinot kurus, pacientiem ir obligāti jādodas pie ārsta, lai pasargātu sev no slimības attīstības?
4. Vai osteoporoze ir dabiska novecošanas pazīmē vai to var novērst? Vai ir kādi profilakses pamatprincipi?
5. Vai osteoporoze ir tikai sieviešu slimība, vai vīriešu vidū šī problēma arī ir aktuāla?
6. Vai slimību ir iespējams izārstēt, vai tikai apturēt tās attīstību?
7. Ca un D3 vitamīna lietošanu var uzskatīt par pamatterapiju?
8. Kādas grupas medikamentus uzskata par pirmās izvēlēs medikamentiem osteoporozes ārstēšanā?
10. Kādas ir visbiežākās diagnozes Jūsu pacientiem?
11. Kādas ir pirmās osteoporozes pazīmes, par kurām pacientam būtu jāsatraucas un jāvēršas pie speciālista, lai veiktu nepieciešamos izmeklējumus?
12. Vai saviem pacientiem kā papildterapiju, Jūs izrakstāt recepšu kalcitriolu?
12. Pēc cik ilga laika var redzēt osteoporozes terapijas efektivitāti? Kā to nosaka?
13. Vai ir kādi jaunumi osteoporozes ārstēšanā?

Paldies par atsaucību!

Aptauja farmaceitiem.

Ieraksties savu atbilžu variantu.

1. Kas vairāk iegādājas medikamentus pret osteoporozi, sievietes vai vīrieši?

.....

2. Par kādām medikamentu blakus parādībām visbiežāk sūdzas osteoporozes pacienti?

.....

3. Kādu diagnozes kodu Jūs visbiežāk pamāniet kompensējamās receptēs?

.....

4. Kādi ir būtiskie riska faktori par kuriem sūdzas pacienti? Vai Jūs viņus nosūtāt pārbaudīt kaulu masas blīvumu?

.....

5. Vai osteoporozes pacienti bieži pērk tādus uztura bagātinātājus, kas satur Ca ar D3 vitamīnu?

.....

6. Skatoties uz receptēm, kuru preparātu Jūs uzskatāt par pirmās izvēlēs medikamentiem?

.....

7. Kādas grupas medikamentus ārsti izraksta visvairāk osteoporozes ārstēšanai?

.....

Paldies par atsaucību!