

Co dermatolog powinien wiedzieć o osteoporozie?

What should dermatologists know about osteoporosis?

Justyna Sałata-Nowak¹, Iwona Flisiak², Bożena Chodynicka²¹Ambulatorium z Izba Chorych PZOZ JW 4808 w Gołdapi²Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Chodynicka

Przeł Dermatol 2010, 97, 212–218

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
osteoporoza posteroidea,
glikokortykosteroidy,
profilaktyka.

KEY WORDS:
glucocorticoid-induced
osteoporosis, glucocorticoids,
prevention.

Przewlekła glikokortykosteroidoterapia jest najczęstszą przyczyną osteoporozy wtórnej, określanej jako osteoporoza posteroidea. Około 30–50% chorych przyjmujących przewlekłe glikokortykosteroidy doznaje złamań kręgow i odcinka bliższego kości udowej. Zapobieganie osteoporozie jest istotnym problemem dotyczącym całego społeczeństwa. Dermatolodzy często zalecają stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, dlatego temat ten wymaga szczególnej uwagi. Pacjenci z problemami dermatologicznymi poddani terapii glikokortykosteroidowej trwającej dłużej niż 3 miesiące powinni zostać zakwalifikowani do leczenia profilaktycznego, aby zmniejszyć ryzyko utraty masy kostnej. Dla terapii trwającej krócej niż 3 miesiące obecnie nie zaleca się stosowania kuracji profilaktycznej. Wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię glikokortykosteroidową powinni zostać poinstruowani co do ogólnych metod zapobiegania utracie masy kostnej.

ABSTRACT

Prolonged glucocorticosteroid therapy is the most common cause of secondary osteoporosis, named glucocorticoid-induced osteoporosis. It is estimated that 30 to 50% of chronic glucocorticosteroid users experience vertebral or hip fractures. Prevention of osteoporosis is a very important public health concern. Dermatologists are among the leading prescribers of oral glucocorticosteroids; therefore, this topic is of utmost importance. Dermatological patients treated with glucocorticosteroids for longer than 3 months should receive prophylactic treatment to decrease the risk of bone loss. When glucocorticoids are used for a period shorter than 3 months, current literature does not suggest prophylaxis. All patients starting glucocorticosteroid treatment should be given instructions on general measures for prevention of bone loss.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr hab. n. med. Iwona Flisiak
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok
e-mail: iflisiak@umwb.edu.pl

WPROWADZENIE

Na przestrzeni lat podejmowano próby zdefiniowania schorzenia, jakim jest osteoporoza [1]. W 2001 roku została ona określona jako *choroba szkieletu cha-*

rakteryzująca się upośledzoną wytrzymałością kości, co powoduje zwiększone ryzyko złamania [2]. Osteoporozę uznaje się za chorobę społeczną. Szacuje się, że 20–30% kobiet rasy kaukaskiej ma osteoporozę, a 54% zmniejszoną gęstość kostną badaną w biodrze,

nadgarstku czy kręgosłupie [3]. Schorzenie to jest nazywane również *cichą epidemią* lub *milczącym złodziejem kości* [1]. W Europie co 8 sekund dochodzi do złamania kości z powodu osteoporozy. Szacuje się, że w Europie, Stanach Zjednoczonych i Japonii cierpi na nią łącznie 75 milionów osób. W najbliższych 50 latach liczba ta może się podwoić.

Od kilku lat zainteresowanie osteoporozą stale wzrasta. Jest ona nie tylko w Polsce, ale i na świecie popularnym problemem zdrowotnym, zarówno w sensie medycznym, jak i społeczno-ekonomicznym, a wydłużenie długości życia nieuchronnie prowadzi do jego narastania [4]. Stanowi ona problem globalny, o czym może świadczyć fakt ustanowienia Światowego Dnia Osteoporozy, który obchodzony jest 20 października.

OSTEOPOROZA WTÓRNA A PRZEWLEKŁA GLIKOKORTYKOSTEROIDOTERAPIA

Osteoporoza wtórna (OPW) jest spowodowana czynnikami innymi niż fizjologiczny proces starzenia [5]. Może być skutkiem stanów chorobowych lub towarzyszącej tym stanom terapii. W OPW utrata masy kości jest większa, niż można by oczekiwać u osób tej samej rasy, płci i wieku [1]. Osteoporoza wtórna stanowi u kobiet w okresie pomenopauzalnym około 30%, a u mężczyzn nawet 50–80% wszystkich przypadków rozpoznanej osteoporozy [6]. Najczęstszą przyczyną OPW jest przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami (GKS) [7, 8]. Według Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ang. *American College of Rheumatology* – ACR) przewlekła glikokortykosteroidoterapia oznacza przyjmowanie prednizonu (lub jego równoważnika) w dawce równej lub większej niż 5 mg/dobę dłużej niż przez 3 miesiące [9].

Glikokortykosteroidy znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu wielu chorób, należą do leków najczęściej stosowanych w medycynie [10]. Szacuje się, że około 1% populacji angielskiej [11] i około 0,2–0,5% populacji amerykańskiej [12] przewlekłe stosuje GKS. Chociaż nie ma polskich badań na ten temat, należy jednak przyjąć, że odsetek chorych przyjmujących GKS jest podobny [6]. Mimo że GKS to leki bardzo ważne w leczeniu choroby podstawowej i ich stosowanie jest bezdyskusyjne (często stanowi leczenie z wyboru), konieczne okazuje się jednak jednoczesne leczenie zabezpieczające. Tymczasem wielu lekarzy w ogóle o tym nie pamięta [13]. Glikokortykosteroidy są lekami, które ratują życie i często je przedłużają, mają jednak wiele działań niepożądanych. Jednym z ważniejszych jest osteoporoza posteroidea.

Najpoważniejszymi niepożądanymi następstwami przewlekłej glikokortykosteroidoterapii jest

zmniejszona gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density* – BMD) i zwiększone ryzyko wystąpienia złamań, które gwałtownie wzrasta w pierwszych 6–12 miesiącach leczenia. Następnie ubytek masy kostnej następuje zdecydowanie wolniej i wynosi około 3% na rok [11], jest on jednak 3 razy bardziej nasilony niż w osteoporozie pomenopauzalnej [4]. W związku z tym niezmiernie ważne jest wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania zapobiegającego ubytkowi masy kostnej.

W jednej z prac [14], obejmującej prawie 245 tysięcy pacjentów leczonych przez 3 miesiące GKS, wykazano, że częstość występowania złamań pozakręgowych, kręgowych i szyjki kości udowej zwiększa się z dawką dzienną (mała dawka < 2,5 mg, średnia dawka 2,5–7,5 mg, duża dawka > 7,5 mg w przeliczeniu na prednizon). Stwierdzono 20-procentowe zwiększenie ryzyka złamania dla dawki małej i 60-procentowe dla dużej w porównaniu z grupą kontrolną. Większe znaczenie miała ponadto dawka dzienna niż kumulacyjna, a ryzyko wystąpienia złamań stabilizowało się w ciągu 2 lat po przerwaniu leczenia [14]. Należy przyjąć, że nie istnieje bezpieczna dawka GKS [15]. Co więcej, obecnie uważa się, że nawet dawki stosowane w leczeniu niewydolności kory nadnerczy i do niedawna traktowane jako równoważne niedoborom kortykosteroidów stanowią u osób predysponowanych zwiększone ryzyko rozwoju osteoporozy [16].

Stwierdzono, że zmniejszenie BMD o 1 odchylenie standardowe (ang. *standard deviation* – SD) zwiększa ryzyko wystąpienia złamań kręgow u osób z osteoporozą idiopatyczną dwu-trzykrotnie, natomiast sześciokrotnie u chorych przewlekłe leczonych prednizonem [17]. Z tego też względu u chorych poddawanych przewlekłej glikokortykosteroidoterapii powinno włączyć się leczenie (przeciwko osteoporozie) przy wartości $T_{score} = -1,5$ (powszechnie akceptowane kryterium rozpoznawania osteoporozy $T_{score} = -2,5$) [10, 18] lub nawet poniżej $-1,0$ (proponycja ACR) [19]. Wiąże się to z koniecznością wcześniejszej kwalifikacji chorych do terapii lekami antyresorpcyjnymi niż w innych postaciach osteoporozy. Przerwanie terapii GKS wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań, ale ryzyko to jest nadal większe niż populacyjne [6].

PRZEWLEKŁA GLIKOKORTYKOSTEROIDOTERAPIA W DERMATOLOGII

Dermatolodzy należą do grupy lekarzy często zlecających GKS. Problem osteoporozy dotyczy bardzo dużej liczby pacjentów, którzy ze względu na chorobę podstawową muszą przyjmować te prepa-

raty przez wiele lat, a nawet przez całe życie. W dermatologii są to przede wszystkim uwarunkowane immunologicznie choroby tkanki łącznej, choroby pęcherzowe, niektóre choroby naczyń, sarkoidoza i chłoniaki [20]. Glikokortykosteroidy stosuje się zarówno ogólnie, jak i w postaci preparatów do aplikacji miejscowej. Wykorzystywane jest ich działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, immunosupresyjne, antyproliferacyjne oraz właściwości wazokonstrykcyjne [21].

Glikokortykosteroidy modyfikują zwykle czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy. Utrata masy kostnej u młodych osób przyjmujących GKS jest szybsza niż u osób starszych oraz kobiet przed menopauzą w 5. dekadzie życia [22]. Ubytek masy kostnej dotyczy przede wszystkim kości beleczkowej (gąbczastej), natomiast w mniejszym stopniu kości korowej (zbitiej), i wynosi nawet 15% rocznie [18, 23]. Ryzyko złamań zależy od dawki, drogi podania, czasu leczenia i właściwości GKS [14]. Istotne znaczenie mają czynniki niezwiązane z terapią, takie jak: wiek, płeć, czynniki genetyczne, stan hormonalny, złamania w wywiadzie, choroba podstawowa, stosowanie innych leków wpływających na metabolizm kostny (cyklosporyna, antykoagulanty, leki przeciwdrgawkowe, antydepresyjne, chemioterapeutyki stosowane w nowotworach) oraz styl życia [24]. Końcowy efekt działania GKS na kości jest wypadkową stosowanej terapii, współistniejących czynników ryzyka i bezpośredniego wpływu choroby podstawowej. Co więcej, choroba podstawowa wymagająca stosowania GKS może sama indukować osteoporozę [25, 26].

Wśród leczonych przez dermatologów chorób, w których stosuje się przewlekłą glikokortykosteroidoterapię, najwięcej doniesień dotyczy toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE) [27]. Wykazano, że chorych na SLE cechuje zwiększona podatność na osteoporozę. Terapia GKS dramatycznie przyspiesza remineralizację kości. Efekt ten występuje już w pierwszych miesiącach leczenia i zależy zarówno od dawek dziennych oraz skumulowanej GKS, jak i charakteru zmian narządowych w toczeniu [28]. Szczególnie niekorzystny wpływ na kości ma leczenie GKS dzieci i młodzieży chorujących na SLE. Pacjenci z sarkoidozą wymagają również przewlekłej doustnej terapii glikokortykosteroidowej, co wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia osteoporozy posteroïdowej. Zaburzenia gospodarki wapniowej związane z podstawowym procesem chorobowym są ponadto ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia posteroïdowych powikłań kostnych w sarkoidozie [28, 29].

Z przeprowadzonych wielośrodkowych badań wynika, że u 50% pacjentów leczonych GKS dochodzi do znaczącego zmniejszenia gęstości kości. Trzydzieści do pięćdziesięciu procent pacjentów stosują-

cych przewlekłe te preparaty doznaje złamania kręgosłupa [7, 30, 31]. Złamania kręgosłupa i biodra wpływają na znaczne pogorszenie stanu zdrowia. Osteoporoza prowadzi do kalectwa lub nawet przedwczesnego zgonu. Wiąże się z olbrzymimi kosztami leczenia i rehabilitacji. Złamanie biodra jest najpoważniejszym i najkosztowniejszym powikłaniem związanym z osteoporozą – śmiertelność wśród starszych pacjentów wynosi 35% w skali roku. Kolejne 30% stanowią osoby trwale przykute do łóżka lub wózka inwalidzkiego [20]. Tymczasem wyniki badań epidemiologicznych dowodzą, że ponad 50% chorych leczonych przewlekłe dużymi dawkami GKS nie jest diagnozowanych pod kątem rozwoju zmian kostnych [32], a u mniej niż 25% wdrażane jest właściwe leczenie profilaktyczne [33, 34]. W badaniu Feldstein i wsp. [35] przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wykazano, że tylko u 9,8% z 3031 pacjentów leczonych przewlekłe GKS wykonano badanie densytometryczne, u 38% włączono uzupełniające leczenie hormonalne – kalcytoninę lub leki z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor modulator*), a u 14% zastosowano bisfosfoniany. W jednym z ostatnich raportów dotyczącym 37 osób leczonych dermatologicznie i poddanych długotrwałej terapii glikokortykosteroidowej tylko 7 (19%) otrzymało bisfosfoniany. W 2000 roku w Wielkiej Brytanii opublikowano wyniki badań, z których wynika, że tylko 5% wszystkich pacjentów leczonych GKS przyjmuje jednocześnie leki zmniejszające ryzyko wystąpienia złamań [20].

PROFILAKTYKA OSTEOPOROZY

Zasady dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie zostały ustalone i przyjęte w październiku 2007 roku [36, 37]. Polska znajduje się wśród 12 krajów Unii Europejskiej, które opracowały nowoczesne zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia osteoporozy. Postępowanie zapobiegające złamaniom u chorych leczonych przeciwzapalnymi dawkami GKS jest szczególnie trudne, a powinno być podjęte jak najwcześniej – najlepiej już w momencie decyzji o rozpoczęciu terapii tymi preparatami [38]. Zalecenia polskie w przypadku osteoporozy posteroïdowej uwzględniają trzy wskazania do włączenia leczenia farmakologicznego u chorego przewlekłe zażywającego GKS. Pierwszym jest przebyte złamanie osteoporotyczne, po jego potwierdzeniu należy rozpocząć terapię nawet bez wykonania pomiaru BMD. Drugie wskazanie to stwierdzenie „średniego” ryzyka złamań wyliczonego na podstawie płci, wieku i BMD (między 10 a 20% w ciągu 10 lat). Trzecie to stwierdzenie

BMD poniżej $-1,5$ SD w stosunku do płci i wieku [39]. Dla terapii trwającej krócej niż 3 miesiące obecnie nie zaleca się stosowania kuracji profilaktycznej. Wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię glikokortykosteroidową powinni zostać poinstruowani co do ogólnych metod zapobiegania utracie masy kostnej [20]. Według ACR oraz standardów polskich istnieje potrzeba przeprowadzenia badania densytometrycznego przed wdrożeniem długoterminowej glikokortykosteroidoterapii (ponad 6-miesięcznej) [37]. Kontrolne badania densytometryczne należy wykonywać co 6–12 miesięcy. Przy zmniejszeniu BMD o ponad 3% powinno się rozważyć zmianę postępowania terapeutycznego [23]. U wszystkich pacjentów zaleca się wstępny pomiar i okresowe monitorowanie wzrostu oraz odcinka żebrowo-biodrowego (oraz ocena ewentualnych złamań kręgow – wykonanie w razie potrzeby zdjęć rentgenograficznych kręgosłupa) [8, 37].

Truizmem może wydać się stwierdzenie, że nie należy leczyć osób zdrowych. W przypadku osteoporozy rozgraniczenie osób chorych, które trzeba koniecznie poddać terapii, i „zdrowych” nie jest całkiem oczywiste. W pierwszej kolejności należy pamiętać, że pacjenci leczeni GKS powinni być oceniani według innych kryteriów. Analiza badań wskazuje, że podobnym zmianom BMD towarzyszy podczas leczenia GKS większe ryzyko wystąpienia złamań [17]. Z tego powodu, niezależnie od wyniku badania densytometrycznego, lekarz prowadzący powinien pamiętać o zastosowaniu profilaktyki. Ponieważ ryzyko złamania zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania kuracji GKS [39], a przerwanie leczenia tymi preparatami u części chorych skutkuje „naprawczym” przyrostem BMD, najlepszym sposobem postępowania jest ograniczanie dawki GKS i czasu trwania leczenia do niezbędnego – określonego skutecznością kliniczną – minimum [30]. Druga, trudna w praktyce, zasada to skuteczne leczenie choroby podstawowej. Należy pamiętać, że – zwłaszcza u młodszych pacjentów – osteoporoza posteroidea może być odwracalna po odstawieniu GKS – czasem warto więc poczekać, monitorując BMD [26]. W przypadkach stosowania dużych dawek tych leków w chorobach układowych należy zalecać tzw. terapie pulsacyjne co 4–6 tygodni, nie stosując GKS między pulsami [4].

JAK JEST W POLSCE?

W przeprowadzonych w naszym kraju badaniach [13, 40] wykazano, że negatywny wpływ glikokortykosteroidoterapii na ubytek masy kostnej rzadko był brany pod uwagę podczas terapii przewlekłych chorób skóry. Wiedzę na temat osteoporozy oceniono jako satysfakcjonującą u 15 (26,3%) spośród 57 prze-

badanych pacjentów stosujących GKS przewlekłe, u 20 (35,1%) jako częściową, a u 22 (38,6%) stwierdzono zupełny brak wiedzy w tym zakresie [40]. Złamania kostne wystąpiły u 12 (7 kobiet i 5 mężczyzn) spośród 57 badanych pacjentów (21,1%). W grupie tej jedynie u 21 osób przeprowadzono pomiar gęstości tkanki kostnej. Nie ma danych dotyczących profilaktyki farmakologicznej w Polsce [13]. Dzieje się tak być może dlatego, że brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących profilaktyki osteoporozy posteroidea [13, 40].

Leczenie osteoporozy w naszym kraju budzi wiele emocji, często zupełnie nieuzasadnionych. Wszyscy chorzy poddani przewlekłej glikokortykosteroidoterapii są zagrożeni osteoporozą, dlatego niezwykle ważne jest wdrożenie u nich odpowiedniego postępowania profilaktycznego [41].

Warunkiem skutecznego leczenia jest dobra współpraca z pacjentami – konieczna, aby chcieli oni uczestniczyć w długotrwałym postępowaniu. Przewlekły charakter schorzenia, jakim jest osteoporoza, pociąga za sobą konieczność prowadzenia wieloletniej terapii. Leki stosowane w tej chorobie nie zmniejszają nasilenia objawów. Jednocześnie ich przyjmowanie łączy się z pewnymi niedogodnościami, takimi jak: konieczność podawania na czczo, zachowania pionowej pozycji ciała przy stosowaniu bisfosfonianów czy możliwość podawania teryparatydu tylko w formie parenteralnej. Często sam fakt poinformowania o konieczności długotrwałego leczenia powoduje niechętnie nastawienie pacjenta.

To, co nas najmniej kosztuje, to profilaktyka niefarmakologiczna, która jest podstawą postępowania w przypadku przewlekłej glikokortykosteroidoterapii. Polega ona na modyfikacji stylu życia, a więc: wyeliminowaniu dodatkowych czynników ryzyka zmniejszenia masy kostnej i wystąpienia złamań – rzuceniu palenia, ograniczeniu alkoholu i kawy, wprowadzeniu mleka i jego przetworów do diety, dbałości o utrzymanie należytej masy ciała oraz zwiększeniu aktywności fizycznej z unikaniem narażenia na upadek [42, 43]. Dla chorego leczonego GKS wskazana jest każda forma aktywności fizycznej [38]. Profilaktyka niefarmakologiczna powinna być prowadzona również wtedy, gdy chory nie spełnia kryteriów kwalifikujących go do pełnego leczenia.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

W profilaktyce i terapii osteoporozy posteroidea należy uwzględnić odpowiednią podaż wapnia (1000–1500 mg wapnia elementarnego na dobę) i witaminy D₃ w formie nieaktywnej (400–800 j.m./dobę) lub aktywnej (np. alfakalcydiol 0,5–1,0 µg/dobę czy kalcytriol 0,5–1,0 µg/dobę) [4, 37]. Zarówno preparaty wapnia, jak i witaminy D

stosowane są jako leczenie uzupełniające w osteoporozie. Podawane samodzielnie mają natomiast znaczenie w profilaktyce choroby. W leczeniu osteoporozy zestaw ten powinien być stosowany w każdym schemacie terapeutycznym, niezależnie od innych leków, ale zawsze po dokładnym przeanalizowaniu przeciwwskazań, do których należą hiperkalcemia, nadmierne wydalanie wapnia z moczem i kamica nerkowa [41].

Obecnie w Polsce są zarejestrowane i rekomendowane do leczenia osteoporozy leki antyresorpcyjne, takie jak: estrogeny, raloksyfen, kalcytonina, etidronian, alendronian, ryzedronian, ibandronian, oraz leki anaboliczne: teryparatyd (parathormon) i ranelinian strontu (stront). Leki antyresorpcyjne zapobiegają dalszej degradacji kości, nie powodują jednak wzrostu grubości beleczek kostnych i liczby połączeń między nimi oraz nie pogrubiają części korowej przez przyrosty podokostnowe i śródkorowe. Leki o działaniu anabolicznym stymulują głównie tworzenie nowej kości (wskutek pobudzającego działania na osteoblasty), a w mniejszym stopniu jej resorpcję [44].

Bisfosfoniany są lekami z wyboru w profilaktyce i leczeniu osteoporozy posteroidej, a ich skuteczność (zwiększenie BMD i zmniejszenie ryzyka złamania) potwierdzono w licznych badaniach klinicznych [43, 45, 46]. Obecnie uznaje się je za leki pierwszego wyboru w terapii osteoporozy [47]. Wszyscy chorzy przewlekłe leczeni GKS, niezależnie od dawki, powinni otrzymywać standardowo bisfosfoniany [4], szczególnie pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy. U pacjentów z nieprawidłową BMD ryzyko złamania jest zwiększone, dlatego włączenie leków antyresorpcyjnych u tych chorych powinno być obligatoryjne. Zalecanymi bisfosfonianami są alendronian w dawce 10 mg/dobę (70 mg/tydzień) i ryzedronian 5 mg/dzień (35 mg/tydzień) [43, 45, 48, 49]. Kobiety w wieku przedmenopauzalnym chcące zajść w ciążę nie powinny przyjmować bisfosfonianów. Alternatywą dla tej grupy pacjentek są metabolity witaminy D lub wapń i witamina D. Jeżeli ktoś zdecydowałby się na zalecenie kuracji bisfosfonianowej, bezwzględnie powinien również zalecić używanie skutecznych środków antykoncepcyjnych [20]. Pacjenci niemogący przebywać przez 60 minut w pozycji pionowej po zażyciu bisfosfonianu, a także cierpiący na zapalenie przełyku powinni być leczeni za pomocą tych leków w postaci dożylniej, takich jak: pamidronian dwusodowy lub zolendronian (kwas zolendronianowy) [20]. Wyniki badań *Women's Health Initiative* (WHI) podają w wątpliwość hormonalną terapię zastępczą (HTZ) jako postępowanie pierwszego wyboru w zapobieganiu osteoporozie [50]. Z racji stwierdzonych powikłań sercowo-naczyniowych i nowotwo-

rowych HTZ nie jest leczeniem przeciwzłamaniowym, natomiast ma znaczenie w leczeniu powikłań menopauzy [36]. Hormonalna terapia zastępcza estrogenowo-progestagenna jest wskazana u kobiet po menopauzie, ponieważ niedobór estrogenów dodatkowo sprzyja ubytkowi masy kostnej i zwiększa ryzyko złamania [42, 43, 45].

Kalcytonina jest lekiem drugiego wyboru w osteoporozie posteroidej, stosowanym wtedy, gdy istnieją przeciwwskazania do podania bisfosfonianów. Lek ten zwiększa BMD [51, 52], ale nie redukuje ryzyka wystąpienia złamań [52]. Na podstawie metaanalizy stwierdzono zwiększenie masy kostnej kręgosłupa po zastosowaniu kalcytoniny w porównaniu z leczeniem wapniem, co pozostawało jednak bez wpływu na ryzyko złamania kręgosłupa [53]. Aktualnie kalcytonina stosowana jest rzadziej i raczej wykorzystuje się jej działanie przeciwbólowe bezpośrednio po nowych złamaniach [37, 54]. Rekomendowana jest jej postać donosowa w dawce 200 j.m./dobę. Kalcytoniny nie zaleca się w pierwotnej profilaktyce osteoporozy posteroidej [43, 45].

Parathormon (PTH) jest silnym anabolikiem, stymulującym kościotworzenie. U chorych leczonych przewlekłe GKS lek ten zwiększa BMD w obrębie kręgosłupa i w odcinku proksymalnym kości udowej [55]. Zaleca się go u chorych, u których zawiodły inne formy terapii [56]. Wskazany jest u pacjentów z drastycznie zmniejszonym wskaźnikiem gęstości kości ($T_{score} < -3,5$), zwłaszcza jeżeli doznali już wcześniej lub w trakcie jej trwania złamań osteoporozytycznych [47, 57]. Wyniki badań na zwierzętach sugerują korzystny efekt jednoczesnego leczenia PTH i GKS [58]. Ten sposób terapii, zwiększając obrót kostny, zapobiega indukowanej przez GKS osteopenii/osteoporozie, czego efektem jest poprawa BMD. Teryparatyd podawany podskórnie wydaje się jednym z najbardziej skutecznych leków w zaawansowanej osteoporozie, prowadząc do odbudowy kości. Ze względu jednak na cenę oraz ewentualne powikłania, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia mięsaka kości na ciele, jego rola w profilaktyce nie jest podkreślana [59, 60]. Ochronę przed ponownymi złamaniami kości uzyskuje się według badań już po 18-miesięcznej lub 24-miesięcznej terapii teryparatydem. Bardzo istotne jest, że efekt przeciwzłamaniowy po zaprzestaniu leczenia utrzymuje się jeszcze przez co najmniej 18 miesięcy [36].

Myśląc o zastosowaniu dożylnych bisfosfonianów lub teryparatydu, dermatolodzy powinni działać we współpracy z lekarzami pierwszego kontaktu i endokrynologami. Wybór schematu leczenia powinien być podjęty po analizie indywidualnej sytuacji pacjenta, w tym możliwości stosowania zaproponowanej terapii [37].

JAK DŁUGO STOSOWAĆ LECZENIE FARMAKOLOGICZNE?

Profilaktykę i leczenie osteoporozy posteroïdowej powinno się prowadzić tak długo, jak długo trwa terapia GKS. Po odstawieniu tych leków następuje szybkie zwiększenie BMD i wolna redukcja ryzyka złamania. W przypadku chorych z przebyłym złamaniem osteoporotycznym kości terapię należy prowadzić tak długo, jak długo jest ona skuteczna, nie dłużej jednak niż trwały obserwacje danego leku w badaniach klinicznych, czyli alendronianu – 10 lat, ryzedronianu – 7 lat, ibandronianu – 3 lata, raloksyfenu – 8 lat, ranelinianu strontu – 5 lat, teryparatydu – 2 lata, kalcytoniny – 5 lat, oraz parathormonu – 18 miesięcy. U osób bez przebytego złamania kości leczenie stosuje się do 5 lat (dotyczy bisfosfoniaków), następnie po rocznej-dwuletniej przerwie, zależnie od decyzji lekarza [43, 45].

PODSUMOWANIE

Mimo dynamicznego rozwoju farmakoterapii, GKS pozostają nadal jednymi z najskuteczniejszych i najczęściej stosowanych leków w zapalnych chorobach skóry. W wielu przypadkach wskazania do ich podawania są bezwzględne, a długotrwałe leczenie naraża pacjentów na liczne powikłania, w tym osteoporozę. Z tego też względu bardzo ważne jest wczesne włączenie profilaktyki lub leczenia przeciwlamaniowego, czyli uwzględnienie problemu pokortykosteroidowego ubytku masy kostnej już w momencie przepisowywania leczenia przeciwzapalnymi dawkami GKS [39].

Piśmiennictwo

- Olejniczak T., Opala T., Woźniak J., Rabięga D.: Osteoporoza – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka i leczenie. *Przew Lek* 2000, 9, 39-46.
- Klibanski A., Adams-Cambell L., Bassford T., Blair S.N., Boden S.D.: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001, 286, 785-794.
- Eddy D.M., Johnston C.C., Cummings S.R., Dawson-Hughes B., Lindsay R., Melton L.J. i inni: Review of the evidence for prevention and treatment and cost effective analysis. *Osteoporos Int* 1998, 8, 1-88.
- Leszczyński P., Hycaj P., Mackiewicz S.H.: Osteoporoza srodzawalna i poglikokortykosteroidowa – hierarchia leków. *Reumatologia* 2007, 45, 374-381.
- Chwalińska-Sadowska H.: Osteoporoza: fakty i perspektywy. *Terapia* 2001, 9, 12-15.
- Rell-Bakalarska B.: Osteoporozy wtórne. *Terapia* 2006, 14, 47-51.
- Adachi J.D.: Corticosteroid induced osteoporosis. *Int J Fertil Womens Med* 2001, 46, 190-205.
- Reid I.R.: Glucocorticoid osteoporosis – mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997, 137, 209-217.
- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996, 39, 1791-1801.
- Mackiewicz S.: Terapia glikokortykosteroidami a zagrożenie osteoporozą. *Terapia* 2005, 13, 6-7.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C.: The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a metaanalysis. *Osteoporos Int* 2002, 10, 777-787.
- Saag K.G.: Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003, 32, 135-157.
- Cisło M., Kobierczyka M.: Osteoporoza posteroïdowa: patogeneza, diagnostyka i leczenie. *Przegl Dermatol* 2004, 91, 7-13.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C.: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000, 15, 993-1000.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C.: Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000, 39, 1383-1389.
- Uhrynowska-Tyszkiewicz I., Kamiński A., Dziedzic-Gocławska A.: Mechanizmy działania niektórych hormonów na proces przebudowy tkanki kostnej. *Terapia* 2002, 10, 5-12.
- Peel N.F., Moore D.J., Barrington N.A., Bax D.E., Eastell R.: Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995, 54, 801.
- Splawa-Neyman B.: Osteoporoza polekowa. *Lekarz* 2003, 4, 18-21.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 1496-1503.
- Summey B.T., Yosipovitch G.: Glucocorticoid – induced bone loss in dermatologic patients. *Arch Dermatol* 2006, 142, 82-90.
- Silny W., Czarnecka-Operacz M.: Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii. *Post Dermatol Alergol* 2003, 20, 30-36.
- Adachi J.D., Ioannidis G.: Osteoporoza posteroïdowa. *Via Medica*, Gdańsk, 2003.
- Leszczyński P., Łącki J.K., Mackiewicz S.H.: Osteoporoza posteroïdowa – patomechanizm, zapobieganie i leczenie. *Post Nauk Med* 2000, 2, 3-7.
- Kanis J.A., Borgstrom F., De Laet C., Johansson H., Johnell O., Jonsson B. i inni: Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005, 16, 581-589.
- Sewerynek E., Stuss M.: Farmakologiczna prewencja osteoporozy. *Terapia* 2008, 16, 27-35.
- Gluszek P.: Zapobieganie złamaniom kości w chorobach reumatycznych. *Standardy Med* 2007, 4, 141-147.
- Trapani S., Civinini R., Ermini M., Paci E., Falcini F.: Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int* 1998, 18, 45-49.
- Conron M., Young C., Beynon H.L.: Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology* 2000, 39, 707-713.
- Hamada K., Nagai S., Tsutsumi T., Izumi T.: Bone mineral density and vitamin D in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999, 16, 219-223.
- Sambrook P.N.: Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000, 15, 1645-1649.

31. Reid I.R.: Glucocorticoid osteoporosis – mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997, 137, 209-217.
32. Bell R., Carr A., Thompson P.: Managing corticosteroid induced osteoporosis in medical outpatients. *J R Coll Physicians Lond* 1997, 31, 158-161.
33. Tobias J.H.: Management of steroid-induced osteoporosis: what is the current state of play? *Rheumatology* 1999, 38, 198-201.
34. Eastell R., Reid D.M., Compston J., Cooper C., Fogelman I., Francis R.M. i inni: Consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998, 244, 271-292.
35. Feldstein A.C., Elmer P.J., Nichols G.A., Herson M.: Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005, 16, 216-217.
36. Górecki A., Marczyński W., Czerwiński E., Chmielewski D.: Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Terapia* 2008, 16, 15-18.
37. Lorenc R.S., Głuszko P., Karczmarewicz E., Księżopolska-Orłowska K., Misiorowski W., Franek E. i inni: Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007, 15, 11-39.
38. Papierska L., Rabijewski M.: Osteoporoza postteroidowa. *Pol Arch Med Wewn* 2007, 117, 363-369.
39. Van Staa T.P.: The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006, 79, 129-137.
40. Kobierczyka M., Cisło M., Białynicki-Birula R., Nockowski P., Simon-Błazewicz M.: Ocena świadomości zagrożenia osteoporozą postteroidową u pacjentów z przewlekłymi chorobami skóry. *Dermatol Klin* 2007, 9, 29-33.
41. Chmielewski D.: Leczenie osteoporozy w Polsce. *Terapia* 2006, 14, 64-66.
42. Devogelaer J.P., Goemaere S., Boonen S., Body J.J., Kaufman J.M., Reginster J.Y. i inni: Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006, 17, 8-19.
43. Buckley L., Greenwald M., Hochberg M., Lane N., Lindsey S., Paget S. i inni: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 1496-1503.
44. Czerwiński E., Lorenc R., Marciniowska-Suchowierska E., Milewicz A.: Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce. *Med Dypł* 2006, Supl 4, 1-12.
45. Compston J., Barlow D., Brown P., Cooper C., Doyle D., Eastell R. i inni: Guidelines working group for the Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society and Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *J R Coll Physicians (Lond)* 2002.
46. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D., Liberman U.A., Emkey R.D., Seeman E. i inni: Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 202-211.
47. Marciniowska-Suchowierska E., Tałałał M., Czerwińska E., Wąsowski M.: Leczenie osteoporozy farmakologiczne – zasadność jej stosowania i wyboru leku. *Post Nauk Med* 2006, 4, 172-178.
48. Gourlay M., Franceschini N., Sheyn Y.: Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2007, 26, 144-153.
49. Marcinkowska-Suchowierska E., Tałałał M.: Leczenie farmakologiczne osteoporozy. *Post Nauk Med* 2009, 5, 376-386.
50. Reginster J.: Prevention of postmenopausal osteoporosis with pharmacological therapy: practice and possibilities. *J Intern Med* 2004, 255, 615-628.
51. Adachi J.D., Bensen W.G., Bell M.J., Bianchi F.A., Cividino A.A., Craig G.L. i inni: Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997, 36, 255-259.
52. Healy J.H., Paget S.A., Williams-Russo P.: A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calf Tissue Intern* 1996, 58, 73-80.
53. Sewerynek E., Bajon K., Stuss M.: Osteoporoza wtórna w przebiegu przewlekłej steroidoterapii. *Przegl Menopauz* 2007, 6, 336-343.
54. Horst-Sikorska W., Wawrzyniak A.: Pacjent z osteoporozą – kogo i jak leczymy? *Terapia* 2009, 17, 105-107.
55. Foltyn W., Kos-Kudła B., Marek B., Kajdaniuk D., Głogowska-Szeląg J., Siemińska L. i inni: Osteoporoza postteroidowa. *Endokrynol Pol* 2007, 58, 170-175.
56. Sambrook P.N.: How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 176-178.
57. Horst-Sikorska W., Wawrzyniak A.: Parathormon – nowe perspektywy leczenia osteoporozy. *Terapia* 2005, 12, 46-48.
58. Miyakoshi N.: Preventive effects of intermittent administration of human parathyroid hormone on steroid-induced osteopenia in rats. *J Orthop Sci* 1996, 1, 318-328.
59. Sewerynek E., Stuss M.: Farmakologiczna prewencja osteoporozy. *Terapia* 2008, 16, 27-35.
60. Reeve J.: Recombinant human parathyroid hormone. *Br Med J* 2002, 324, 435-436.

Otrzymano: 25 I 2010 r.
 Zaakceptowano: 1 III 2010 r.