Osteoporoza wtórna w przebiegu przewlekłej steroidoterapii

Secondary osteoporosis during long-term steroid treatment

Ewa Sewerynek, Karolina Bajon, Michał Stuss

Zakład Metabolizmu Kostnego, Katedra Endokrynologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Poradnia Leczenia Osteoporozy Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 2 im. WAM;
kierownik Zakładu i Poradni: prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek

Przegląd Menopauzalny 2007; 6: 336–343

Streszczenie

Osteoporoza wtórna jest wynikiem ubytku masy kostnej wskutek obecności niektórych chorób czy innych czynników mających wpływ na metabolizm kostny. U mężczyzn stanowi ok. 50% wszystkich przypadków osteoporozy, u kobiet obserwowana jest rzadziej. Spośród wszystkich przyczyn osteoporozy wtórnej najczęściej wskazuje się na przewlekłą kortykoterapię. Utrata masy kostnej dotyczy przede wszystkim istoty gąbczastej kości i jest najintensywniejsza w ciągu pierwszych 6–12 mies. leczenia. Z kolei stopień obniżenia wytrzymałości kości zależy od dawki i czasu przyjmowania glikokortykosteroidów. Efekt działania steroidów na tkankę kostną jest złożony i wynika m.in. z zaburzeń w metabolizmie wapnia, obniżenia aktywności hormonów płciowych oraz bezpośredniego wpływu glikokortykosteroidów na komórki tkanki kostnej. Dokładne mechanizmy osteoporozy indukowanej przez steroidy, mimo wielu prac klinicznych oraz doświadczalnych, wciąż pozostają niejasne. Niniejsza praca zawiera aktualne informacje dotyczące osteoporozy posteroidowej i skutecznych metod jej leczenia.

Słowa kluczowe: steroidy, gęstość mineralna kości, ryzyko złamań, ból, osteoporoza, leczenie, profilaktyka

Summary

Secondary osteoporosis results from bone mass loss, being the effect of certain diseases or other, bone metabolism-affecting factors. In men, it makes up 50% of all osteoporosis cases, while it is more rarely observed in women. Among all the identified causes of secondary osteoporosis, chronic corticotherapy is most often indicated. The loss of bone mass concerns, first of all, the spongy substance of bone, and is more intensive during the initial 6-12 months of treatment. In turn, the degree of bone quality reduction depends on the dose and the time period of administration of glucocorticoids. The effect of steroids on the osseous tissue is complex and results, among others, from disorders in calcium metabolism, reduced activity of sex hormones and from direct effects of glucocorticoids on bone tissue cells. Detailed mechanisms of osteoporosis, induced by steroids, are still unclear, despite many clinical and experimental studies. This report provides the current knowledge regarding post-steroid osteoporosis and effective methods of its treatment.

Key words: steroids, bone mineral density, risk of fracture, pain, osteoporosis, treatment, prophylactics

Wstęp

Osteoporoza jest systemową chorobą układu kostnego, charakteryzującą się obniżeniem wytrzymałości kości, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. Wytrzymałość kości jest składową gęstości mineralnej kości i jakości tkanki kostnej. Definicja osteoporozy ulegała wielokrotnym zmianom. Jej obecna wersja została ustalona w USA w 2002 r. przez Narodowy Instytut Zdrowia (*National Institute of Health* – NIH) i Narodową Fundację Osteoporozy (*National Osteoporosis Foundation* – NOF) i jest wynikiem wnikliwych badań, metaanaliz i obserwacji pacjentów chorujących na osteoporozę przez co najmniej ostatnie 10 lat.

Wykazano, iż przeszło połowa ubytku gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density* – BMD) u kobiet

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. **Ewa Sewerynek**, Zakład Metabolizmu Kostnego, Katedra Endokrynologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-725 Łódź, tel./faks +48 42 639 31 27, e-mail: ewa.sewerynek@wp.pl

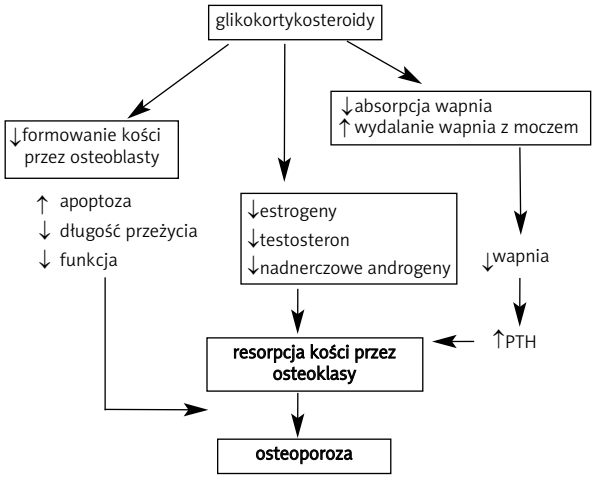
związana jest ze spadkiem stężenia estrogenów w trakcie menopauzy, nic więc dziwnego, iż najczęściej stosowaną nazwą jest osteoporoza pomenopauzalna. Osteoporoza wtórna (OPW) jest wynikiem ubytku masy kostnej wskutek obecności niektórych chorób czy innych czynników mających wpływ na metabolizm kostny. U mężczyzn stanowi ok. 50% wszystkich przypadków osteoporozy, u kobiet obserwowana jest rzadziej [1]. Spośród wszystkich przyczyn osteoporozy wtórnej najczęściej wskazuje się na przewlekłą kortykoterapię.

Problem osteoporozy posteroidowej oraz związane z nim zwiększone ryzyko złamań wynika z częstego stosowania glikokortykosteroidów (GSK), m.in. w terapii chorób zapalnych narządu ruchu, układu oddechowego, pokarmowego, skóry oraz transplantologii. Terapia GSK jest istotnym czynnikiem ryzyka osteoporozy. Utrata masy kostnej dotyczy przede wszystkim istoty gąbczastej kości [2–4] i jest najintensywniejsza w ciągu pierwszych 6–12 mies. leczenia (5–15%) [5, 6]. Z kolei stopień obniżenia wytrzymałości kości zależy od dawki i czasu przyjmowania GSK [7].

Patomechanizm osteoporozy posteroidowej

Efekt działania steroidów na tkankę kostną jest złożony i wynika m.in. z zaburzeń w metabolizmie wapnia, obniżenia aktywności hormonów płciowych oraz bezpośredniego wpływu GSK na komórki tkanki kostnej [1, 8]. Model zwierzęcy osteoporozy posteroidowej ilustruje zwolnienie obrotu kostnego oraz supresję mineralizacji tkanki kostnej w kręgach lędźwiowych i kości udowej. Niskie tempo kościotworzenia i resorpcji wpływa na pogorszenie wytrzymałości mechanicznej szkieletu [6, 9].

Glikokortykosteroidy zaburzają homeostazę wapnia w organizmie przez zmniejszenie jego absorpcji w jelitach oraz nadmierne wydalanie nerkowe, co może dawać objawy wtórnej nadczynności przytarczyc (ryc. 1.) [10].



Ryc. 1. Patofizjologia osteoporozy posteroidowej – formowanie i resorpcja kości

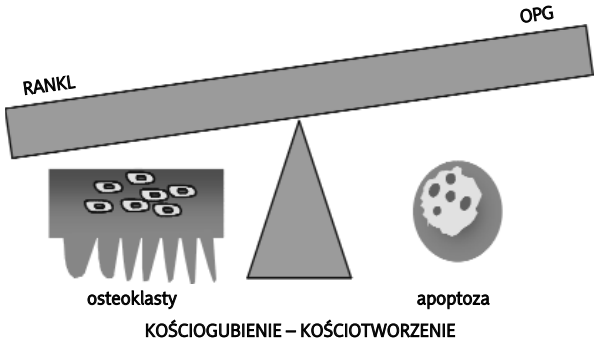
Dokładne mechanizmy osteoporozy indukowanej przez steroidy, mimo wielu prac klinicznych oraz doświadczalnych, wciąż pozostają niejasne. Komórkowe efekty działania GSK są mediowane przez receptor dla glikokortykosteroidów (ang. *glucocorticoid receptor* – GR). Receptory GR w obrębie tkanki kostnej zlokalizowane są podbłonowo w osteoblastach, osteocytach, macierzy kości oraz chondrocytach [5].

W patogenezie osteoporozy należy także podkreślić rolę szlaku RANKL/RANK/OPG, który reguluje m.in. funkcjonowanie osteoklastów. Osteoprotegeryna (ang. *osteoprotegerin* – OPG) i ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik κB (ang. *receptor activator of nuclear factor κB ligand* – RANKL) są białkami należącymi do rodziny czynnika martwicy nowotworów [10–13].

RANKL, jako ligand RANK, jest czynnikiem niezbędnym do różnicowania komórek kościogubnych. Związanie ligandu aktywuje przemiany strukturalne i metaboliczne osteoklastu aż do uzyskania przez niego funkcji resorpcyjnej. Osteoprotegeryna stanowi natomiast rozpuszczalny receptor – inhibitor RANKL. Wiążąc RANKL, uniemożliwia jego interakcję z RANK i w konsekwencji szlak dojrzewania osteoklastów zostaje zahamowany. Równowaga między procesami kościotworzenia i resorpcji zależy więc od względnej proporcji RANKL i OPG [10–14].

Glikokortykosteroidy zwiększają ekspresję genu kodującego RANKL, obniżają ekspresję genu dla OPG oraz jej stężenie w surowicy, co zmienia proporcję RANKL/OPG na korzyść kościogubienia (ryc. 2.) [8, 14, 15].

Glikokortykosteroidy zmniejszają *in vitro* oraz *in vivo* liczbę osteoblastów w mechanizmie indukcji apoptozy w końcowym etapie ich dojrzewania oraz wydłużają czas przeżycia osteoklastów [5, 6, 8, 16, 17]. Ponadto, kortykosteroidy hamują proapoptotyczny efekt działania bisfosfonianów na osteoklasty. Indukcja apoptozy przez bisfosfoniany zachodzi w mechanizmie aktywacji kaspaz, głównie kaspazy 3 w osteoklastach. Deksametazon w procesie mediowanym przez receptor GR jest antagonistą tej reakcji [18].



Ryc. 2. Glikokortykosteroidy zwiększają ekspresję genu kodującego RANKL oraz hamują ekspresję genu dla osteoprotegeryny (OPG) (zmniejszone stężenie OPG w osoczu)

Zapobieganie i leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami

Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych, m.in. astmy, chorób reumatycznych oraz chorób zapalnych jelit. Po stosowaniu tej grupy leków obserwuje się jednak liczne efekty uboczne. Opisywane są wzrost indeksu masy ciała (ang. *body mass index* – BMI), ścieńczenie skóry, osteopenia, cukrzyca oraz wrzód trawienny [19, 20]. Należy zwrócić szczególną uwagę na obniżenie BMD, ze względu na zwiększone ryzyko złamań m.in. kręgosłupa oraz szyjki kości udowej. Złamania patologiczne dotyczą ponad połowy pacjentów przyjmujących przewlekle kortykosteroidy [21–25]. W badaniu Spectora i wsp. [23], przeprowadzonym na grupie ponad 3400 pacjentek w wieku pomenopauzalnym, oceniano grupy ryzyka złamań osteoporotycznych. Wykazano, iż niskie BMD i wiek powyżej 65. roku życia stanowią niezależny czynnik ryzyka, a w zależności od lokalizacji złamań istotne może być także palenie tytoniu czy niska masa ciała. Konieczność zapobiegania oraz leczenia osteoporozy posteroidowej wynika z faktu, iż ryzyko powikłań u pacjentów przewlekle przyjmujących GSK jest istotnie wyższe w porównaniu z grupą kobiet w wieku pomenopauzalnym bez innych czynników ryzyka osteoporozy [25, 26], a ubytek masy kostnej u tych pacjentów obserwowany jest już w pierwszych miesiącach leczenia [2, 22].

Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (*The American College of Rheumatology* – ACR) zaleca wdrożenie profilaktyki osteoporozy oraz zmianę nawyków (ruch, dieta, zaniechanie palenia tytoniu itp.), gdy planuje się leczenie dawką GSK równoważną ≥ 5mg prednizolonu przez ≥ 3 mies.

Zaleca się dokładne zebranie wywiadu, określenie czynników ryzyka osteoporozy oraz pomiar BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i/lub szyjki kości udowej w badaniu densytometrycznym. Pomiar BMD należy wykonać przed rozpoczęciem terapii oraz powtarzać go co 6–12 mies., w celu kontroli utraty masy kostnej. Pacjentom, u których podjęto profilaktykę/leczenie zaburzeń metabolizmu kostnego, zaleca się wykonanie kontrolnej densytometrii przynajmniej raz w roku [27].

Postępowanie z chorymi rozpoczynającymi długoterminową kortykoterapię

U wszystkich chorych rozpoczynających przewlekłą kortykoterapię, gdy planowany czas leczenia jest dłuższy niż 3 mies., na pierwszej wizycie należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący czynników ryzyka złamań oraz utraty masy kostnej (tab. I) [28]. Wskazana jest także edukacja pacjentów, zmiana trybu życia (dieta wysokowapniowa, ruch i/lub kinezyterapia) oraz suplementacja wapnia i witaminy D_3 [27, 29]. Pacjentom poddanym przewlekłej kortykoterapii po miesiącu od rozpoczęcia leczenia należy oznaczyć utratę wapnia z moczem w celu oszacowania jego eliminacji przez nerki. Gdy zawartość wapnia w dobowej zbiórce moczu przekracza 300 mg, należy dołączyć do leczenia diuretyk tiazydowy, z ewentualną suplementacją potasu. U pacjentów z niskim BMD (T-*score* ≤ –1,5 SD) należy włączyć hormonalną terapię zastępczą (ang. *hormonal therapy* – HT) lub leki antyresorpcyjne [28, 29].

Tab. I. Czynniki ryzyka utraty masy kostnej i złamań niskoenergetycznych wg Sambrook [28]

Czynniki ryzyka złamań i utraty masy kostnej	
A.	>7,5 mg prednizolonu przez >3 mies.
B.	Przebyte złamanie niskoenergetyczne
C.	Udokumentowane/podejrzewane złamanie kręgu
D.	Kobieta w wieku pomenopauzalnym
E.	Mężczyzna >50. roku życia
F.	BMI <20
G.	Choroby związane z utratą masy kostnej
H.	Niska podaż wapnia w diecie
I.	Długotrwałe unieruchomienie
J.	Osteoporoza w wywiadzie rodzinnym

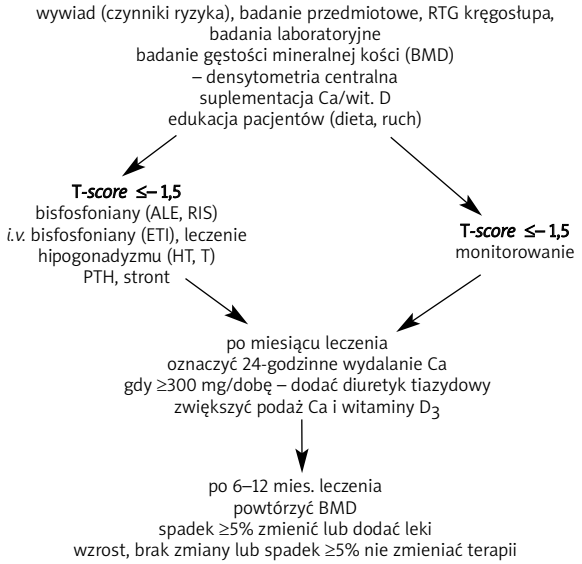
Postępowanie z chorymi ze złamaniami osteoporotycznymi

W przypadku pacjentów, u których wystąpiło złamanie osteoporotyczne w wywiadzie, należy szczególnie uwzględnić podlegające modyfikacji czynniki ryzyka upadków i złamań oraz oznaczyć dobowe wydalanie wapnia z moczem w celu wykluczenia wtórnych przyczyn osteoporozy. Mężczyznom należy natomiast dodatkowo zlecić kontrolę poziomu testosteronu [30].

Strategia postępowania terapeutycznego zależy od wartości BMD oraz wyników badań laboratoryjnych (ryc. 3.) [27, 29].

Szczegółowym postępowaniem diagnostycznym należy objąć chorych, u których doszło do złamania patologicznego, a BMD i wyniki badań laboratoryjnych są prawidłowe, oraz chorych z nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych niezależnie od BMD, gdyż przyczyną osteoporozy u tych pacjentów mogą być np. nadczynność przytarczyc, osteomalacja lub choroby gruczołu tarczowego [27] (tab. II).

W celu oceny skuteczności leczenia po 6–12 mies. należy wykonać kontrolne badanie BMD. Przyjmuje się, iż jeśli wartość BMD zmieni się w granicach 5% w porównaniu do wartości wyjściowej, zastosowane leczenie jest skuteczne i należy je kontynuować [27].



ALE – alendronian, RIS – risendronian, ETI – etindronian, HT – terapia hormonalna, T – testosteron, PTH – parathormon

Ryc. 3. Schemat postępowania podczas włączania długoterminowej terapii steroidami z modyfikacją własną [26–28]

Postępowanie z chorymi przewlekle przyjmującymi GSK, bez złamań patologicznych

Postępowanie z chorymi przewlekle przyjmującymi GSK, u których nie stwierdzono złamań patologicznych, jest podobne do prezentowanego powyżej. Wszystkim pacjentom zaleca się profilaktykę osteoporozy oraz kontrolę gęstości mineralnej, a kobietom po menopauzie z objawami wypadowymi dodatkowo HT. Przy niskiej BMD i/lub nieprawidłowych parametrach laboratoryjnych należy wdrożyć algorytm postępowania, taki sam, jak u pacjentów ze złamaniami [27].

Leki zalecane w terapii osteoporozy posteroidowej

Wapń i witamina D

W wytycznych ACR [26] uwzględnia się suplementację wapnia elementarnego (1,5 g/dobę) oraz witaminy D (800–1000 IU/dobę) lub jej aktywnych metabolitów (alfacalcidolum 1 μg/dobę lub kalcytriol 0,5–1 μg/dobę) u wszystkich chorych rozpoczynających terapię GSK.

Terapia wapniem oraz aktywnymi metabolitami witaminy D prowadzi do istotnej poprawy gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego w grupie leczonej w porównaniu do *placebo* [2, 31, 32], natomiast monoterapia preparatami wapnia jest mniej skuteczna [31–33]. Sambrook i wsp. [34] w badaniu klinicznym z randomizacją odnotowali o 3% rocznie wyższą utratę masy kostnej u pacjentów leczonych wyłącznie preparatami wapnia w porównaniu z grupą przyjmującej przyjmującą alfacalcidolum w dawce 1 μg/dobę.

Efektem ubocznym kortykoterapii jest wzmożona utrata wapnia przez nerki. Stosowanie niskich dawek diuretyków tiazydowych (np. hydrochlorotiazyd 25 mg/dobę) skutecznie zapobiega hiperkalciurii oraz poprawia równowagę gospodarki wapniowej [35]. Pacjenci otrzymujący witaminę D oraz diuretyk tiazydowy wymagają uważnego monitorowania stężenia wapnia w surowicy i w moczu, ponieważ są bardziej predysponowani do hiperkalcemii i hiperkalciurii niż pacjenci otrzymujący tylko witaminę D lub tylko diuretyk tiazydowy.

Terapia hormonalna

Niedobór estrogenów u kobiet w wieku okołomenopauzalnym lub miesiączkujących nieregularnie jest czynnikiem ryzyka osteoporozy. Dodatkowo, pacjenci

Tab. II. Postępowanie w przypadku nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u chorych poddanych przewlekłej kortykoterapii, u których wystąpiło złamanie nieurazowe

Nieprawidłowy wynik	Postępowanie
wysokie stężenie wapnia w surowicy, niskie stężenie fosforu w surowicy, zwiększone wydalanie wapnia z moczem	oznaczyć stężenie parathormonu (iPTH)
niskie stężenie wapnia w surowicy, niskie stężenie fosforu w surowicy, zmniejszone wydalanie wapnia z moczem	oznaczyć stężenie 25-hydroksywitaminy D
leczenie hormonami tarczycy	oznaczyć stężenie TSH
wysokie stężenie kreatyniny w surowicy	diagnozować w kierunku osteodystrofii nerkowej
zwiększone 24-godzinne wydalanie wapnia z moczem	zastosować diuretyk tiazydowy i suplementację potasu
zwiększone stężenie białka całkowitego lub globulin w surowicy	wykonać elektroforezę białek surowicy oraz immunoelektroforezę białek surowicy i moczu

przewlekle stosujący kortykoterapię mogą prezentować objawy hipogonadyzmu, który jest efektem supresji wydzielania hormonów przysadkowych LH i FSH [36]. Dlatego zaleca się kontrolę osób leczonych długoterminowo GSK pod kątem hipogonadyzmu oraz, jeśli to możliwe, dostosowanie dawki kortykosteroidów w taki sposób, aby nie doszło do wyhamowania osi podwzgórze-przysadka-gonady. W przypadku stężeń hormonów płciowych niższych niż fizjologiczne należy wdrożyć terapię substytucyjną. Przed wdrożeniem terapii testosteronem u mężczyzn należy ocenić ryzyko raka prostaty, gdyż stanowi ono bezwzględne przeciwwskazanie do substytucji [27].

W wielu badaniach potwierdzono, iż stosowanie HT u pacjentek z wieloletnim wywiadem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i/lub astmy powoduje znamienny wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego w porównaniu do *placebo* [36–40]. Dowiedziono także, iż estrogeny skutecznie zmniejszają ryzyko złamań kręgosłupa, lecz nie szyjki kości udowej. Istotnym problemem ograniczającym stosowanie HT jest wzrost zapadalności na nowotwory sutka i endometrium oraz incydenty sercowo-naczyniowe [41, 42].

Wdrożenie HT zalecane jest kobietom w wieku okołomenopauzalnym, o ile nie ma przeciwwskazań, w celu redukcji utraty masy kostnej oraz ograniczenia objawów klimakterium, co podnosi jakość życia. Kobietom przed menopauzą, u których obserwuje się zaburzenia miesiączkowania, można zaproponować stosowanie środków antykoncepcyjnych [27, 43].

HT jest nieskuteczna zarówno w zapobieganiu, jak i w leczeniu zaburzeń metabolizmu kostnego u pacjentów przyjmujących wysokie dawki GSK. Substytucję hormonalną można jednak stosować jako uzupełnienie terapii alendronianem lub risedronianem [27, 42].

Bisfosfoniany

Bisfosfoniany to pochodne pirofosforanów, które w kości łączą się z hydroksyapatytem. Głównym efektem działania tej grupy leków jest hamowanie resorpcji poprzez supresję funkcji osteoklastów. Dowiedziono także, iż bisfosfoniany *in vitro* ograniczają indukowaną przez kortykosteroidy apoptozę osteoblastów i osteocytów [44].

W badaniu klinicznym z randomizacją w grupie 224 pacjentów przyjmujących prednizolon w dawce 7,5 mg/dobę lub wyższej, wyłoniono losowo grupę leczoną risedronianem w dawce 5 mg/dobę oraz *placebo* [45]. Zaobserwowano znamienny przyrost masy kostnej w grupie leczonej w porównaniu do *placebo*. Wzrost BMD po roku stosowania terapii risedronianem wynosił kolejno – w kręgosłupie lędźwiowym 3,8%, szyjce kości udowej 4,1% oraz krętarzu kości udowej 4,6%. Redukcja ryzyka złamań nie była znamienna statystycznie, jednak w grupie otrzymującej risedronian wykazano tendencje w kierunku minimalizacji częstości złamań kręgosłupa. Podobne wyniki uzyskano u pacjentów przyjmujących GSK, wapń i witaminę D_3 w trakcie leczenia alendronianem [46]. Odnotowano przyrost masy kostnej po 48 tyg. terapii. W grupie leczonej alendronianem w dawce 5 i 10 mg/dobę w kręgosłupie lędźwiowym wyniósł on kolejno 2,1 oraz 2,9%. W grupie przyjmującej *placebo* BMD kręgosłupa spadło o 0,4% w porównaniu do wartości wyjściowej. We wszystkich grupach leczonych uzyskano wzrost BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego oraz krętarza i szyjki kości udowej. Nie odnotowano natomiast istotnej statystycznie redukcji ryzyka złamań.

Lau i wsp. [47] przeprowadzili badanie z randomizacją w grupie 100 kobiet przyjmujących kortykosteroidy wziewne w dawce 800–1600 μg/dobę. Gęstość mineralną oceniono przed rozpoczęciem kortykoterapii oraz po 6 i 12 mies. leczenia. Zaobserwowano istotnie wyższy przyrost masy kostnej w kręgosłupie lędźwiowym w grupie leczonej alendronianem w dawce 10 mg/dobę (2,99%) w porównaniu do *placebo* (–0,8%). Przyrost BMD szyjki kości udowej u pacjentów leczonych alendronianem był także istotny statystycznie ($p<0,05$). W badaniu tym wykazano, iż stosowanie wziewnych kortykosteroidów nie jest wolne od ich systemowego działania na metabolizm tkanki kostnej, a terapia preparatem alendronianem w dawce 10 mg/dobę skutecznie zapobiega utracie masy kostnej.

W leczeniu osteoporozy posteroidowej zaleca się stosowanie alendronianu w dawce 10 mg/dobę lub risedronianu 5 mg/dobę. Bisfosfoniany należy stosować wspólnie z suplementacją wapnia i witaminy D_3, gdy T-*score* kręgosłupa lędźwiowego i/lub kości udowej jest ≤–1,5 SD.

Leczenie antyresorpcyjne u kobiet przed menopauzą pozostaje przedmiotem dyskusji, jednakże spadek masy kostnej, ze względu na ryzyko powikłań osteoporozy, jest wskazaniem do włączenia bisfosfonianów [26, 29].

Wymagane jest zachowanie ostrożności przy stosowaniu leków z grupy bisfosfonianów, gdyż ich kumulacja w organizmie oraz przenikanie przez barierę łożyskową może niekorzystnie oddziaływać na płód [27]. W badaniach na szczurach dowiedziono, iż alendronian przekracza tę barierę oraz kumuluje się w tkankach płodu, najprawdopodobniej w kościach [48]. Dlatego zaleca się stosowanie antykoncepcji u kobiet przed menopauzą, u których wdrożono terapię lekami antyresorpcyjnymi [27].

Wśród objawów ubocznych stosowania bisfosfonianów najczęściej obserwuje się zaostrzenie choroby wrzodowej, bóle lub kurcze w nadbrzuszu, rzadziej zaparcia, biegunki, zgagę czy nudności [49]. Efekty niepożądane wynikają przede wszystkim z błędów w sposobie przyjmowania leku i są najczęstszą przyczyną przerwania terapii.

Ibandronian w dożylnych wstrzyknięciach jest alternatywnym sposobem podawania leku w osteoporozie. Taki sposób leczenia może być szczególnie przydatny u osób nietolerujących leku podawanego doustnie, a także u osób, które nie są w stanie przystosować się do reżimu przyjmowania leku. Podawanie ibandronianu w bolusie co 3 mies. pacjentom przyjmującym przewlekle kortykoterapię skutkuje istotnym przyrostem BMD w kręgosłupie lędźwiowym (p<0,0001), szyjce kości udowej (p<0,0005) oraz w kości piętowej (p<0,0001) w odniesieniu do grupy leczonej alfacalcidolum. Nie wykazano redukcji ryzyka złamań w grupie leczonej ibandronianem [50].

Kalcytonina

Kalcytonina jest peptydem wydzielanym przez komórki okołopęcherzykowe C tarczycy. Jej działanie biologiczne polega na hamowaniu resorpcji kości przez osteoklasty, przy czym efekt ten silniej dotyczy kości gąbczastej niż korowej. Kalcytonina wspomaga mineralizację kości i chrząstki, przyspiesza gojenie złamań, działa przeciwbólowo oraz hamuje uwalnianie wapnia z kości [51].

Kalcytonina stosowana przez pacjentów przyjmujących przewlekle GSK powoduje wzrost BMD w kręgosłupie lędźwiowym w porównaniu z grupą suplementowaną wyłącznie preparatami wapnia i witaminy D. Przyrost masy kostnej w szyjce kości udowej nie różni się istotnie w odniesieniu do grupy kontrolnej, co więcej – terapia kalcytoniną nie redukuje ryzyka złamań kręgosłupa [52]. Stosowanie kalcytoniny donosowo lub w iniekcjach nie jest skuteczne w zapobieganiu utracie masy kostnej u pacjentów, którzy rozpoczynają terapię kortykosteroidami. Dlatego kalcytonina może być zalecana jako lek drugiej linii w leczeniu osteopenii u pacjentów przewlekle przyjmujących kortykoterapię oraz mających przeciwwskazania do stosowania lub nietolerujących bisfosfonianów [26, 27].

Fluorek sodu

Fluorek sodu zaliczany jest do grupy leków o działaniu anabolicznym na kość. Pobudza on kościotworzenie poprzez aktywację osteoblastów, ponadto wbudowuje się w obszary remodelowania tkanki kostnej.

W metaanalizie obejmującej 1429 pacjentów z 11 badań nie wykazano redukcji ryzyka złamań kręgosłupa oraz złamań pozakręgowych u kobiet po menopauzie, pomimo istotnego przyrostu gęstości kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego [53].

Problem oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fluorku sodu wynika z braku dużych badań z randomizacją. Jednak na podstawie dotychczasowych doniesień nie zaleca się stosowania fluorku sodu w leczeniu osteoporozy [27].

Ranelinian strontu

Ranelinian strontu jest lekiem o podwójnym mechanizmie działania, tj. proanabolicznym – stymuluje podział prekursora osteoblastów, oraz antykatabolicznym – hamuje aktywność i różnicowanie osteoklastów. W wielu badaniach [54, 55] udowodniono skuteczność przeciwwłamaniową preparatów strontu u kobiet z osteopenią, osteoporozą i zaawansowaną osteoporozą.

W wieloośrodkowym badaniu z randomizacją TROPOS (*TReatment Of Peripheral OSteoporosis*) z podwójnie ślepą próbą z użyciem *placebo* [54] oceniono skuteczność leku w zapobieganiu złamaniom pozakręgowym u kobiet w wieku starczym (>70. roku życia). Po 3 latach leczenia stwierdzono istotnie niższą częstość występowania złamań w grupie leczonej w porównaniu z *placebo*. W innym badaniu z randomizacją SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*) [55] oceniono skuteczność preparatu strontu w zapobieganiu złamaniom kręgowym u kobiet po menopauzie, z przebytym wcześniej złamaniem niskoenergetycznym kręgosłupa. Po trzech 3 latach leczenia odnotowano spadek częstości złamań o 41% (p<0,001) w grupie leczonej w porównaniu z *placebo*.

Ranelinian strontu jest lekiem drugiego rzutu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Wskazaniem do włączenia preparatu może być nietolerancja bisfosfonianów lub zaawansowana osteoporoza.

Parathormon

Korzystny efekt działania parathormonu (PTH) w terapii osteoporozy u mężczyzn i pomenopauzalnej u kobiet został potwierdzony w wielu badaniach klinicznych z randomizacją z *placebo* [56–58]. Przerywana terapia PTH poprawia BMD oraz zwiększa obrót kostny, nasilając proces kościotworzenia [59]. Parathormon wykazuje także silne działanie terapeutyczne u pacjentów z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami. Lane i wsp. uzyskali wyraźny przyrost BMD po terapii parathormonem u kobiet po menopauzie, przyjmujących przewlekle GKS, u których poprzednio stosowano terapię hormonalną. Efekt ten był widoczny najwyraźniej 6–12 mies. po przerwaniu terapii zarówno w okolicy szyjki kości udowej, jak i w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [60]. W innym badaniu, na analogicznej grupie kobiet stosujących HT równocześnie z PTH, zespół Rehmana uzyskał równie korzystny efekt w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [61]. W części dystalnej przedramienia i w szyjce kości udowej BMD także uległa poprawie [60, 62]. Badania na zwierzętach sugerują korzystny efekt równoczesnego leczenia PTH i glikokortykosteroidami [63, 64]. Ten sposób terapii zapobiega indukowanej przez GKS osteopenii/osteoporozie, zwiększając obrót kostny, czego efektem jest poprawa BMD.

Leczenie parathormonem nie stanowi standardowego postępowania w osteoporozie, pomimo bardzo

korzystnego efektu terapeutycznego. Barierą jest bardzo wysoka cena oraz ewentualne powikłania ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia mięsaka kości na czele [65].

Podsumowanie

Celem diagnostyki i leczenia osteoporozy zarówno w gabinecie lekarza rodzinnego, jak i w poradni osteoporozy jest zapobieganie złamaniom niskoenergetycznym. W postępowaniu diagnostycznym zaleca się przede wszystkim uwzględnienie różnicowania pierwotnych i wtórnych przyczyn osteoporozy. Szczególną opieką należy objąć chorych przyjmujących glikokortykosteroidy dłużej niż 3 mies.

Kompleksowa ocena czynników ryzyka złamań obejmuje zebranie dokładnego wywiadu, badanie densytometryczne, badania laboratoryjne oraz badanie rentgenowskie kręgosłupa.

W zapobieganiu utracie masy kostnej istotną rolę odgrywa optymalizacja spożycia wapnia oraz suplementacja witaminy D_3, a także modyfikacja stylu życia (ruch, redukcja ryzyka upadków).

Wybór postępowania farmakologicznego powinien być ukierunkowany na leczenie przyczynowe.

Bisfosfoniany to najczęściej stosowane leki antyresorpcyjne, o najlepiej udokumentowanym działaniu przeciwzłamaniowym, dlatego zaleca się je jako pierwszą linię leczenia osteoporozy posteroidowej u pacjentów z niską masą kostną (T-*score*≤–1,5 SD). W przypadku pacjentów z prawidłowym BMD, u których nie wystąpiły złamania patologiczne, decyzję o leczeniu bisfosfonianami należy podjąć indywidualnie na podstawie występujących czynników ryzyka złamań oraz dawki kortykosteroidów.

W przypadku nietolerancji bisfosfonianów lub braku ich skuteczności należy pamiętać o alternatywnych metodach leczenia, tj. PTH czy ranelinianie strontu.

Terapia hormonalna może być stosowana u pacjentów z hipogonadyzmem lub u kobiet po menopauzie w celu poprawy jakości życia.

Leczenie osteoporozy u pacjentów przewlekle przyjmujących GSK jest szczególnie trudne. Zarówno choroba podstawowa, jak i wtórna osteoporoza wymagają długoterminowego leczenia, a powikłane upośledzają jakość życia chorego. Dlatego ważna jest współpraca na linii lekarz-pacjent, edukacja chorego oraz systematyczne monitorowanie terapii (DXA, badania laboratoryjne) (ryc. 3.) [66].

Piśmiennictwo

1. Rell-Bakalarska M. Osteoporozy wtórne. Terapia 2006; 3: 47-51.
2. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 1998; 102: 274-82.
3. O'Berin C, Jia D, Plotki L et al. Glucocorticosteroids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. Endocrinology 2004; 145: 1835-41.
4. Weinstein RS, Jia D, Powers CC, et al. The skeletal effects of glucocorticoid excess override those of orchidectomy in mice. Endocrinology 2004; 145: 1980-7.
5. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll K B, et al.. Bone loss in patients of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. Ann Reum Dis 2004; 63: 940-4.
6. Adach J, Bensen W, Bianchi F, et al.. Vitamin D and calcium in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: a 3 year follow up. J Rheumatol 1996; 23: 995-1000.
7. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto. The threshold of bone mineral density of vertebral fracture in female patients with glucocorticoid induced-osteoporosis. Endocr J 2006; 53: 27-34.
8. Mc Laughlin F, MacKintosh J, Hayes BP, et al. Glucocorticoid-induced osteopenia in the mouse as assessed by histomorphometry, microcomputed tomography and biochemical markers. Bone 2002; 30: 924-30.
9. Ikeda S, Morishita Y, Tsutsumi H, et al. Reductions in bone turnover, mineral and structure associated with mechanical properties of lumbar vertebra and femur in glucocorticoid-treated growing minipigs. Bone 2003; 33: 779-87.
10. Cosman F, Nieves J, Herbert J, et al. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. J Bone Miner Res 1994; 9: 1097-105.
11. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary excertion in development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. Metabolism 1983; 32:151-6.
12. Sattler A, Schoppet M, Schaefer J, Hofbauer LC. Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. Calcif Tissue Int 2004; 74: 103-6.
13. Myers D, Collier F, Minkin C, et al. Expression of functional RANK on mature rat and human osteoclasts. FEBS Lett 1999; 463: 295-300.
14. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. Endocr Rev 1999; 20: 345-57.
15. Brändstrom H, Björkman T, Ljunggren O. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. Biochem Biophys Res Commun 2001; 280: 831-5.
16. Weinstein RS, Chen J, Powers CC, et al. Promotion of osteoclasts survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclasts apoptosis by glucocorticoids. J Clin Invest 2002; 109: 1041-8.
17. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2907-12.
18. Takuma A, Kaneda T, Sato T, et al. Dexamethasone enhances osteoclasts formation synergistically with transforming growth factor-beta by stimulating the priming of osteoclasts progenitors for differentiation into osteoclasts. J Biol Chem 2003; 278: 44667-74.
19. Autio P, Karjalainen J, Risteli L, et al. Effects of an inhaled steroid (budesonide) on skin collagen syntesis of asthma patiens in vivo. Am J Resp Crit Care Med 1996; 153: 1172-5.
20. Hofbauer LC, Riggs BL, Gori F, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology 1999; 140: 4382-9.
21. Saag K. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 135-57.
22. Harrington JT, Barsh HL, Day S, Lease J. Redesigning the care of fragility fracture patients to improve osteoporosis management: a health care improvement project. Arthritis Rheum 2005; 53: 198-204.
23. Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. BMJ 1993; 306: 558.
24. Bansen R, Adachi J, Papaioannou A, et al. Evaluation of easily measured risk factors in the prediction of osteoporotic fractures. Musculosceletal Disorders 2005; 6: 47-58.
25. Newman ED, Matzko CK, Olenginski TP, et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): a novel, comprehensive, and highly successful care program with improved outcomes at 1 year. Osteoporos Int 2006; 17: 1428-34.

26. 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: 1496-503.
27. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Arthritis Rheum 1996; 39: 1791-801.
28. Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 176-8.
29. Lorenc RS, Głuszko P, Kaczmarkiewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. Terapia 2007; 9: 23-4.
30. Pearce G, Tabensky DA, Dalmas PD, et al. Corticosteroid-induced bone loss in men. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 801-6.
31. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57.
32. Amin S, LaValley M, Simms R, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. Arthritis Rheum 1999; 42: 1740-51.
33. Kalatos P, Nagy Z, Kiss L, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. Z Rheumatol 2000; 59: 48-52.
34. Sambrook P, Birgmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. N Engl J Med 1993; 328: 1747-52.
35. Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, et al. Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics. Joint Bone Spine 2004; 71: 51-5.
36. Fiter J, Nolla JM, Navarro MA, et al. Weak androgen levels, glucocorticoid therapy, and bone mineral density in postmenopausal women with rheumatiod arthrirts. Joint Bone Spine 2000; 67: 199-203.
37. Hall GM, Daniels M, Doyle D, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. Arthritis Rheum 1994; 37: 1499-1505.
38. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, et al. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 157-66.
39. Lozsadi DA, Peters G, Sadik HY, et al. Prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated neurology patients. Clin Neurol Neurosurg 2006; 108: 157-62.
40. The Writing Group for the PEPI: Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention (PEPI) trial. JAMA 1996; 276: 1389-96.
41. Komulainen M, Kroger H, Tupprainen M, et al. HRT and Vit D in prevention of nonvertebral fractures in postmenopausal women; a 5 years randomized trial. Maturitas 1998; 31: 45-54.
42. Sewerynek E, Karzewnik E. Wpływ terapii skojarzonej na gęstość mineralną kości. Prz Menopauz 2006; 1: 8-11.
43. Drinkwater B, Nilson K, Ott S, Chesnut CH 3rd. Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes. JAMA 1986; 256: 380-2.
44. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res 2000: 15: 1006-13.
45. Brown JP, Olszynski WP, Hodsman A, et al. Positive effect of etidronate therapy is maintained after drug is terminated in patients using corticosteroids. J Clin Densitom 2001; 4: 363-71.
46. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med 1998; 339: 292-9.
47. Lau EM, Woo J, Chan YH, Li M. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy. Bone 2001; 29: 506-10.
48. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, et al. Transplacental effects bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. Teratology 1999; 60: 68-73.
49. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. Osteoporos Int 2003; 14: 259-62.
50. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 743-9.
51. Adachi JD, Bansen WG, Bell MJ, et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention corticosteriod-induced osteoporosis. Br J Rheumatol 1997; 36: 255-9.
52. Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Calcif Tissue Int 1996; 58: 73-80.
53. Haguenauer D, Welch V, Shea B, et al. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int 2000; 11: 727-38.
54. Register JY, Seeman E, De Vrenejoul MC, et al. Strontiu ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2816-22.
55. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350: 459-68.
56. Hodsman AB, Kisiel M, Adachi JD, et al. Histomorphometric evidence for increased bone turnover without change in cortical thickness or porosity after 2 years of cyclical hPTH (1–34) therapy in women with severe osteoporosis. Bone 2000; 27: 311-8.
57. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003; 18: 9-17.
58. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Tratment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146: 326-39.
59. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. Endocr Rev 1993; 14: 690-709.
60. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2000; 15: 944-51.
61. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, et al. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis Int 2003; 14: 77-81.
62. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Invest 1998; 102: 1627-33.
63. Miyakoshi N. Preventive effects of intermittent administration of human parathyroid hormone on steroid-induced osteopenia in rats. J Orthop Sci 1996; 1: 318-28.
64. Oxlund H, Řrtoft G, Thomsen J, et al. The anabolic effect of PTH on bone is attenuated by simultaneous glucocorticoid treatment. Bone 2006; 39: 244-52.
65. Reeve J. Recombinant human parathyroid hormone. Br Med J 2002; 324: 435-6.
66. Sewerynek E. Wpływ współpracy lekarza z pacjentem na efektywność leczenia osteoporozy. Terapia 2006; 3: 43-6.