

Osteoporoza śródzapalna i poglikokortykosteroidowa – hierarchia leków

Inflammation osteoporosis and corticosteroid-induced osteoporosis – the drugs hierarchy

Piotr Leszczyński^{1,2}, Paweł Hrycaj¹, Stefan H. Mackiewicz²

¹Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Zakładu dr hab. med. Paweł Hrycaj

²Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Szpital im. J. Strusia w Poznaniu, ordynator Oddziału prof. dr hab. med. Stefan H. Mackiewicz

Słowa kluczowe: choroby zapalne stawów, osteoporoza, glikokortykosteroidy, densytometria, przewlekłe leczenie przeciwzapalne, morfometria, bisfosfoniany.

Key words: inflammation arthritis, osteoporosis, glucocorticoids, chronic antiinflammatory treatment, morphometry, bisphosphonates.

Streszczenie

W artykule omówiono istotę osteoporozy śródzapalnej w grupie wtórnych osteoporoz. Określono występowanie niskiej masy kostnej i złamań trzonów kręgowych u chorych z przewlekłym procesem zapalnym oraz omówiono wpływ stosowanych leków na rozwój zaburzeń mineralizacji tkanki kostnej. Oceniono także rolę klasycznej densytometrii i automatycznej morfometrii metodą DXA w procesie postępowania diagnostycznego. Przedstawiono również opcje leczenia farmakologicznego z uwzględnieniem leczenia antyresorpcyjnego osteoporozy.

Summary

In this paper we discuss the problem of inflammatory osteoporosis in a group of secondary osteoporosis. We evaluated prevalence of low bone mass and vertebral fractures in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. We also discuss the role of anti-inflammatory treatment in the process of mineralization disorders. We present the role of classical densitometry and vertebral fracture assessment using DXA technique in the diagnostic process. The pharmacological treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs is also presented in this article.

Wprowadzenie

Osteoporoza, mimo pewnego „zmęczenia” tematu, jest nadal nie tylko w Polsce, ale i na świecie bardzo popularnym problemem zdrowotnym – zarówno w sensie medycznym, jak i społeczno-ekonomicznym. Środowisko lekarskie jest zdecydowanie podzielone na skrajnych entuzjastów tego problemu, dążących nawet do wyodrębnienia oddzielnej specjalności klinicznej w dziedzinie chorób metabolicznych kości, jak i na całkowitych igno-

rantów, którzy nie chcą wierzyć w istotność medyczną tego problemu.

Nie ulega jednak wątpliwości, że osteoporoza wiąże się z wysokim ryzykiem złamań trzonów kręgowych, złamań pozakręgowych i ich powikłaniami. W większości przypadków prowadzą one do obniżenia jakości życia pacjentów, którym towarzyszy na co dzień ból, trudności z poruszaniem się, utrzymaniem samodzielnej i niezależnej egzystencji. Osteoporoza prowadzi do kalectwa lub nawet przedwczesnej śmierci. Wiąże się z olbrzymimi

Adres do korespondencji:

dr med. Piotr Leszczyński, Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Szpital im. J. Strusia, ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań, e-mail: piotr_leszczyński@wp.pl

kosztami leczenia i rehabilitacji obciążającymi znacznie budżet państwa.

Mimo iż prawidłowo wykonane i zinterpretowane badanie densytometryczne metodą dwuwiązkowej absorpcji rentgenowskiej (*dual energy X-ray absorptiometry* – DXA) pozostaje nadal „złotym standardem” diagnostycznym, to dla wielu lekarzy jest sprawą oczywistą, że istnieją chorzy, którzy nie spełniają definicyjnie densytometrycznego rozpoznania osteoporozy, ale są obarczeni wieloma czynnikami ryzyka złamań i powinni być z tego powodu leczeni. Postuluje się nawet praktyczne wprowadzenie do praktyki lekarza tzw. oceny 10-letniego bezwzględniego ryzyka złamania kości udowej i/lub złamania trzonów kręgowych, i na tej podstawie rozróżnienie konkretnych chorych, którzy wymagają bezwzględnie leczenia farmakologicznego. Nie jest natomiast jasny próg interwencji terapeutycznej, który jest określany na poziomie 10–20-procentowego czy nawet 30-procentowego ryzyka [1].

Nową techniką pomagającą w diagnostyce osteoporozy i identyfikacji złamań trzonów kręgowych jest morfometria automatyczna. Wykonuje się ją metodą DXA podczas oznaczania gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) w szkielecie osiowym. Metoda, zwana *vertebral fracture assessment* – VFA, pozwala na automatyczną ocenę złamań trzonów kręgowych w odcinku od Th4 do L4 kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego. Obecnie uważa się, że badanie densytometryczne powinno być standardowo uzupełniane badaniem VFA w sytuacjach klinicznych związanych z podejrzeniem złamania kręgow. Należą do nich:

- udokumentowane zmniejszenie wysokości o 2–4 cm od młodości,
- przebyte złamanie po 50. roku życia,
- długotrwała terapia glikokortykosteroidami,
- inne przestanki sugerujące złamanie trzonu kręgu.

Uważa się, że metoda VFA powinna być zasadniczo zbieżna z dobrze wykonanymi technicznie konwencjonalnymi radiogramami kręgosłupa. Mimo że VFA charakteryzuje się w stosunku do radiogramów:

- znacznie niższą dawką promieniowania (ok. 3 μ Sv),
- możliwością jednoczesnego wykonania z oceną BMD,
- mniejszym efektem tzw. paralaksy w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
- morfometrią automatyczną,
- niższym kosztem badania,

to jednocześnie należy podkreślić, że diagnozowanie złamań nie powinno przebiegać jedynie na podstawie wyników morfometrycznych, a ciężkość złamań trzonów kręgowych musi być oparta na jedynie powszechnie akceptowanej metodzie półilościowej wg Genanta [2, 3] (tab. I).

Osteoporoza śródzapalna

Osteoporoza śródzapalna, która jest związana z przewlekłym i aktywnym oraz niepodlegającym całkowitej kontroli farmakologicznej procesem zapalnym, jest mało eksponowana w mediach medycznych.

Patogeneza osteoporozy we wszystkich chorobach reumatycznych jest niezwykle złożona i prawdopodobnie trochę inna w poszczególnych jednostkach. Niemniej jednak jest związana przede wszystkim z wysoką aktywnością cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6, czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor* α – TNF- α) i innych, które są mediatorami zapalenia, ale jednocześnie pobudzają procesy resorpcji kości. Są one produkowane przez makrofagi, monocyty i w mikrośrodkowisku tkanki kostnej silnie stymulują procesy resorpcji przez wpływ na prekursorzy osteoklastów. Według różnych autorów, śródzapalna postać osteoporozy może dotyczyć nawet 50% osób ze schorzeniami reumatologicznymi, a jej nasilenie jest proporcjonalne

Tabela I. Porównanie metody automatycznej morfometrii (VFA) i standardowych radiogramów (RTG) w ocenie złamań trzonów kręgowych

Table I. Comparison of automatic vertebral fracture assessment (VFA) using DXA method and conventional radiograms in vertebral fracture evaluation

Badane parametry	RTG	VFA
promieniowanie	800 μ Sv	2–8 μ Sv
	oddzielna wizyta	pojedyncza wizyta
koszty	wyższe	niższe
rozdzielczość	wyższa	niższa
wizualizacja	bardzo dobra powyżej Th7	bardzo dobra w odcinku lędźwiowym
efekt paralaksy	szczególnie L-S	brak
automatyczna morfometria	nie	tak

do aktywności procesu zapalnego. Obserwowano również zaburzenia funkcji osteoprotegeryny i jej ligandu RANK-L w patogenezie ubytku masy kostnej, szczególnie u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Ponadto w większości chorób reumatycznych obserwuje się obniżony poziom witaminy D₃, zaburzenia hormonalnej funkcji witaminy D₃, obniżony poziom kalcytoniny i wapnia, estrogenów, a także znaczne wahania poziomu parathormonu (PTH). Okres menopauzy i andropauzy u chorych ze schorzeniami reumatycznymi oraz znaczne upośledzenie sprawności ruchowej są dodatkowymi czynnikami pogłębiającymi zanik kostny i dramatycznie zwiększają zagrożenie wystąpieniem złamań osteoporotycznych.

Miejscowy proces zapalny jest podstawową przyczyną miejscowego zaniku kostnego, który jest typowym wczesnym objawem kliniczno-radiologicznym chorób reumatycznych, często błędnie interpretowanym jako osteoporoza uogólniona. Trudno bowiem tylko na podstawie typowych zdjęć rentgenowskich rąk i stóp, standardowo stosowanych w diagnostyce chorób reumatycznych, stawiać rozpoznanie osteoporozy. Jednak aktywny, uogólniony i nietłumiony się zahamować wieloletni proces zapalny może być także wtórną przyczyną osteoporozy uogólnionej.

Osteoporoza uogólniona i zwiększone ryzyko złamań występuje zarówno podczas długotrwałego aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów, jak i w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, w przebiegu polimialgii reumatycznej oraz praktycznie we wszystkich tzw. układowych chorobach tkanki łącznej. Niskie wartości BMD oraz zaburzenia struktury i elastyczności kości wykrywane w badaniach densytometrycznych metodą ultrasonografii ilościowej (*quantitative ultrasonography* – QUS) stwierdza się u prawie 15% kobiet chorych na RZS przed menopauzą, u ok. 50% po menopauzie i aż u 50% mężczyzn chorych na RZS [4–8].

W badaniach densytometrycznych ubytek masy kostnej obserwowano głównie w obrębie kości przedramienia i kości udowej, w mniejszym zaś stopniu w obrębie kręgosłupa. Dynamika zmian jest największa w pierwszych 2 latach choroby, a szczególnie istotne są pierwsze 3–6 mies. U kobiet chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) po menopauzie stwierdza się ją u prawie 30% chorych i ta grupa jest szczególnie zagrożona złamaniami, tym bardziej że profilaktyczne stosowanie estrogenów w tych przypadkach budzi poważne obawy. Zmiany dotyczą przede wszystkim kości beleczkowej (odcinek lędźwiowy kręgosłupa), a w mniejszym stopniu kości korowej (kości przedramienia i kość udowa). Podobnie jest u ok. 20% chorych na twardzinę układową, zapalenie wielomięśniowe/skórno-mięśniowe czy mieszaną chorobę tkanki łącznej [9–12].

W zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) badania densytometryczne wykazują szybki

ubytek masy kostnej w obrębie kręgosłupa, szczególnie na początku choroby. Rzadziej natomiast stwierdza się zaburzenia markerów biochemicznych obrotu kostnego. W zaawansowanych postaciach ZZSK (typowy obraz radiologiczny kręgosłupa) pojawiają się trudności z prawidłową interpretacją badań densytometrycznych metodą podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA) w obrębie kręgosłupa, stąd konieczność oceny kośćca obwodowego (kość udowa, przedramię, kość piętowa) lub stosowanie techniki ilościowej tomografii komputerowej (*quantitative computed tomography* – QCT) z pewnymi ograniczeniami interpretacyjnymi.

W przypadku zaawansowanej choroby zwyrodnieniowej, przede wszystkim kręgosłupa w odcinku lędźwiowym, ale także w obrębie stawów biodrowych, często mamy do czynienia z poważnymi trudnościami technicznymi w prawidłowym wykonaniu badań densytometrycznych (ułożenie pacjenta na stole do badań, pozycjonowanie, sposób wyliczenia pola powierzchni kości i wartości BMD) oraz w precyzyjnej, zgodnej ze standardami ocenie jakościowej densytogramów. Dlatego też często stwierdza się znaczne rozbieżności w wartościach BMD, związane z różnym miejscem wykonywania skanów nawet w obrębie tego samego obszaru badania (np. szyjka kości udowej, krętarz większy kości udowej, opcja *total hip*). Trudno więc w sposób pewny określić, ile osób z chorobą zwyrodnieniową ma niską masę kostną i jest zagrożonych wystąpieniem złamaniami.

Z uwagi na poważny problem i powikłania osteoporozy śródzapalnej w przebiegu chorób reumatycznych, bardzo istotne jest szybkie i kompleksowe współdziałanie lekarza rodzinnego w diagnozowaniu przyczyn zapaleń stawów. Wydaje się, że zapalenie przynajmniej 2 stawów, nieustępujące po standardowym leczeniu przez ok. 6 tyg., powinno być konsultowane przez reumatologa. Jego rolą jest natomiast próba szybkiego, konkretnego zdiagnozowania chorego i skutecznego (odpowiednia dawka i czas leczenia) farmakologicznego hamowania aktywności zapalnej, przez jak najszybsze stosowanie leków modyfikujących z grupy DMARDs (*disease modifying antirheumatic drugs*). Wydaje się, że taki schemat postępowania nie dopuści do rozwoju różnych, często bardzo istotnych klinicznie, powikłań chorób zapalnych, wśród których osteoporoza ma priorytetowe znaczenie.

Glikokortykosteroidy i inne leki a osteoporoza

Nie bez wpływu na rozwój osteoporozy pozostaje przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami (GKS), ale istnieją zasadnicze wątpliwości co do negatywnego oddziaływania na tkankę kostną leków z grupy DMARDs. Nie ma pewnych dowodów naukowych (*evidence based medicine*), że leki stosowane w leczeniu zapalnych chorób

Tabela II. Względne ryzyko (RW) złamań u chorych leczonych GKS – zależność od dawki**Table II.** Relative risk of fractures in patients treated with corticosteroids – correlation with dose

GKS	Dawka	RW złamań kręgow	RW złamań kości udowej
doustnie	<2,5 mg/dobę	1,55	0,99
	2,5–7,5 mg/dobę	2,59	1,77
	>7,5 mg/dobę	5,18	2,27**
wziewnie	niezależnie*	1,51	1,22**

RW – względne ryzyko złamań

* spadek BMD i wzrost ryzyka złamań przy stosowaniu >1000 µg budesonidu lub beklometazonu wziewnie (wg Wong, 2000)

** wg van Staa, 2000 i 2001

reumatycznych mogą w istotny sposób wpływać na obniżenie masy kostnej, na zaburzenia metabolizmu kości i istotnie zwiększać ryzyko złamań. Co więcej, celem ich stosowania jest hamowanie procesu zapalnego i przez to, wbrew pozorom, zapobieganie jednemu z powikłań, jakim jest zwiększone ryzyko złamań. Leki immunosupresyjne stosowane w reumatologii (metotreksat, leflunomid, cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna) są podawane w „dawkach reumatologicznych”, a nie w „dawkach onkologicznych” (supresyjnych) i dlatego rzadko spotyka się w pełni udokumentowane i jednoznacznie zinterpretowane zaburzenia metaboliczne czy densytometryczne prowadzące do rozwoju osteoporozy polekowej. Powszechne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie ma żadnego istotnego wpływu na rozwój osteoporozy. Leki antycytokinowe, choć nie ma pewnych dowodów w tej sprawie, zmniejszając proces zapalny, mogą skutecznie hamować rozwój osteoporozy, szczególnie w przebiegu RZS.

Obecnie poważnym problemem staje się coraz bardziej powszechne stosowanie GKS nie tylko przez lekarzy specjalistów i nie zawsze ze wskazań. Nierzadko jednak stosowanie GKS jest leczeniem z wyboru (choroby układowe tkanki łącznej). GKS z jednej strony bardzo silnie hamują proces zapalny, są bardzo skuteczne i mogą nawet zwiększać BMD, ale z drugiej strony mogą powodować wiele zaburzeń metabolicznych, a także zwiększać ryzyko złamań. Szacuje się, że 30–50% chorych przewlekle leczonych GKS ma niską masę kostną, zaburzenia struktury kości, zaburzenia jej jakości i wytrzymałości oraz że w przyszłości doświadczą złamania osteoporotycznego [13–15] (tab. II).

Patogeneza osteoporozy po stosowaniu GKS jest bardzo dobrze poznana. Jednak mechanizm niekorzystnego wpływu GKS na tkankę kostną jest zróżnicowany i prowadzi bezpośrednio do zahamowania procesów kościotwórczych, a pośrednio do wzrostu aktywności resorpcyjnej osteoklastów. Zaburzenia homeostazy między osteoblastem a osteoklastem wynikają głównie z wpływu GKS na gospodarkę wapniowo-fosforanową

i hormony płciowe. Na poziomie komórkowym GKS hamują replikację i powstawanie komórek linii osteoblastycznej oraz pobudzają ich apoptozę. Utrudniają także ich przyleganie do macierzy kostnej oraz syntezę kolagenu typu I i innych białek niekolagenowych produkowanych przez osteoblasty. Zależnie od dawki stosowanych GKS dochodzi do zmniejszenia aktywności czynników wzrostu (IGF-1, IGF-2, IL-1, TGF-β), zmniejszenia syntezy osteokalcyny, prostaglandyny E, kalcytoniny oraz zaburzeń ekspresji onkogenów. GKS stymulują procesy resorpcyjne, zwiększając ekspresję układu RANK-ligand i CSF-1 (*colony stimulating factor 1*), co prowadzi do wzmożonej osteoklastogenezy i zahamowania osteoprotegeryny. Glikokortykosteroidy powodują zmniejszenie wydzielania hormonów endogennych, produkowanych przez przysadkę mózgową, przede wszystkim LH (hormonu luteinizującego), ale także syntezy androgenów w korze nadnerczy. Bepośrednio ulega także zahamowaniu produkcja estrogenów, progesteronu, testosteronu i DHEA (hamowanie ACTH). Niedobory tych hormonów odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie osteoporozy po stosowaniu GKS. W obrębie przewodu pokarmowego GKS zmniejszają wchłanianie wapnia i fosforanów w jelicie cienkim przez zmniejszenie syntezy CaBP (*calcium binding protein* – białka wiążące wapń). Mechanizm ten prawdopodobnie jest niezależny od witaminy D. Jednocześnie w wyniku bezpośredniego działania GKS i ograniczenia reabsorpcji wapnia w cewkach nerkowych dochodzi do hiperkalciurii. Efektem obu procesów jest wtórna nadczynność przytarczyc ze zwiększonym poziomem parathormonu (PTH) w surowicy, co oczywiście nasila proces resorpcji tkanki kostnej. Wśród innych mechanizmów prowadzących do utraty masy kostnej podczas długotrwałego leczenia GKS należy podkreślić miopatię posteroïdową, prowadzącą do osłabienia sił mechanicznych, które fizjologicznie podczas skurczu mięśni obciążają kościec.

Nie istnieje „bezpieczna dawka” GKS, ale przyjęto się w reumatologii, że przewlekle stosowanie prednizo-

nu w dawce 5–7,5 mg/dobę lub metylprednizolonu w dawce 4–6 mg/dobę jest często wyborem mniejszego zła między zmniejszaniem aktywności choroby i poprawą samopoczucia chorych a rozwojem różnych objawów niepożądanych. W przypadkach stosowania wysokich dawek kortykosteroidów w chorobach układowych, raczej należy zalecać tzw. terapie pulsacyjne co 4–6 tyg., jeżeli jest to możliwe, bez „wstawek” GKS między pulsami. Chociaż nie ma pewnego dowodu naukowego w sensie *evidence based medicine* co do sensowności takiego postępowania w celu uniknięcia zaburzeń metabolicznych kości po stosowaniu GKS, to jednak pewne przesłanki teoretyczne istnieją. Dostawowe lub okołostawowe iniekcje z GKS powinny być bardzo ograniczane (6–8 razy w roku, co 6–8 tyg.) i tylko w razie istotnych wskazań (obecność płynu wysiękowego).

W przypadku stosowania GKS program terapeutyczny powinien być wdrożony już w 3. mies. terapii w dawce powyżej 5–7,5 mg prednizonu/dobę, niezależnie od wyniku badania densytometrycznego metodą DXA. Dotyczy to szczególnie chorych obarczonych innymi czynnikami ryzyka złamań oprócz stosowania GKS i mających wysoki wskaźnik 10-letniego bezwzględniego ryzyka jakiegokolwiek złamania. Niemniej jednak wykonanie badania DXA na pewno ułatwi podjęcie decyzji terapeutycznej i przekona chorego do zastosowania profilaktyki lub leczenia. W zaleceniach *American College of Rheumatology* (2001 r.) i *National Osteoporosis Society* w Wielkiej Brytanii (1998 r.) nadal obowiązującymi wartościami „odcicia” jest odpowiednio wskaźnik *T-score* poniżej (–1.0) SD (przy dawce powyżej 5 mg prednizonu/dobę) i *T-score* poniżej (–1,5) SD (dawka GKS nie została jasno określona). Być może te rekomendacje ulegną w niedalekiej przyszłości zmianie.

Wszyscy chorzy przewlekłe leczeni GKS, niezależnie od dawki, ale na pewno powyżej 5 mg prednizonu/dobę i dłużej niż 3 mies. powinni otrzymywać standardowo bisfosfoniany (alendronian lub rizedronian, lub ibandronian). Nie stwierdzono jednak antyzłamaniowego wpływu tej grupy leków w leczeniu osteoporozy związanej z GKS. Ibandronian do tej pory został zarejestrowany przez FDA i EMEA do leczenia osteoporozy po glikokortykosteroidoterapii. Zastosowanie rhPTH – jedynego preparatu stymulującego kościotworzenie (rekombinowany ludzki parathormon) – jest być może efektywne w osteoporozie po stosowaniu GKS (wzrost BMD), ale wymaga to dalszego potwierdzenia i jednoznacznych wyników z badań klinicznych. Preparat parathormonu nie ma rejestracji w leczeniu osteoporozy w przebiegu leczenia GKS. Należy również zalecić pełną suplementację wapnia (1000–1500 mg/dobę) i witaminy D (400–800 j.m./dobę). W przypadku bardzo niskich wartości BMD lub nietolerancji preparatów wapniowych można rozważyć stosowanie aktywnych metabolitów witaminy D (alfakalcydol) w dawce 0,25–1 lub nawet do 2 µg/dobę.

W przypadku stwierdzonego złamania trzonu kręgowego przede wszystkim stosuje się leki przeciwbólowe: paracetamol (4000 mg/dobę) w dawkach podzielonych, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i/lub krótko działające opioidowe środki przeciwbólowe. Można rozważyć stosowanie kalcytoniny jako leku przeciwbólowego w okresie wczesnego złamania w postaci donosowej lub parenteralnie w dawce 200 j./dobę przez 4–8 tyg. Chorzy ze złamaniami powinni znajdować się pod specjalistyczną opieką kinezyterapeutów. Pod ich kontrolą należy przeprowadzać ćwiczenia fizyczne, prowadzące do utrzymania lub nawet zwiększenia masy mięśniowej, do zachowania prawidłowej postawy ciała i chodu. Kinezyterapia przynosi również ulgę w dolegliwościach bólowych. Bardzo istotne w przypadku złamań kręgow jest ograniczenie pochylania się do przodu oraz dźwigania, które mogą doprowadzić do dalszych obciążeń i kolejnych złamań kręgow. Stosowanie gorsetu nie powinno być rutynowe, ale wnikliwie rozważone pod względem korzyści lub ewentualnego ryzyka przewlekłego używania [16].

Hierarchia leków w osteoporozie śródzapalnej

Terapia osteoporozy śródzapalnej nie odbiega od przyjętych, ale także diskutowanych standardów leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. Nie istnieją bowiem żadne badania kliniczne z randomizacją, które podkreślałyby różnice w postępowaniu diagnostycznym i farmakologicznym w przypadku osteoporozy w przebiegu chorób zapalnych. Zasadniczym problemem, tak jak w osteoporozie pomenopauzalnej, są następujące pytania:

- Kogo leczyć?
- Jakim preparatem?
- Jak długo?
- Czy leczenie jest skuteczne?

Niestety, na obecnym etapie wiedzy nie potrafimy jasno i konkretnie udzielić odpowiedzi na postawione pytania i rozwiązać problemy kliniczne. Dlatego niezwykle trudno jest przekonać pacjenta do konsekwentnego przestrzegania zaleceń terapeutycznych w perspektywie dłuższej niż 3 mies. Co gorsza, niektórzy lekarze, także specjaliści powątpiewają w sensowność i skuteczność leczenia osteoporozy.

Na pewno leczenia farmakologicznego wymagają wszyscy, niezależnie od płci, wieku, obecności aktywnej choroby zapalnej stawów lub nie, u których stwierdzono w wywiadzie lub w ocenie VFA, lub w standardowych radiogramach złamanie, związane z niewielkim urazem lub nawet bez urazu. Dobrze udokumentowane złamanie jest wystarczającym i jedynym argumentem do rozpo-

częcia intensywnej i długotrwałej farmakoterapii w grupie chorych na choroby zapalne stawów, tak samo jak w przypadku osteoporozy pomenopauzalnej.

U chorych z chorobą zapalną stawów w stanie względnej remisji (leczenie DMARDs i GKS w małych dawkach), leczenie farmakologiczne należy rozważyć w przypadku niskich wartości BMD (*T-score* poniżej $-2,0$ SD lub *Z-score* poniżej $-2,0$ SD) ocenianych w szkielecie osiowym i obecności innych czynników ryzyka złamań. Można również wykorzystać obliczanie wartości 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania kości udowej lub jakiegokolwiek złamania przy pomocy tzw. kalkulatora ryzyka. Leczenie należy rozważyć w przypadku osiągnięcia wartości ok. 20%.

Natomiast w przypadku aktywnego procesu zapalnego, szczególnie w przebiegu RZS, pobierania leków z grupy DMARDs i/lub GKS (dawki powyżej 7,5 mg prednizonu/dobę) leczenie farmakologiczne osteoporozy powinno być rozważone w przypadku wartości BMD (*T-score* poniżej $-1,5$ SD lub *Z-score* poniżej $-2,0$ SD) i obecności innych czynników ryzyka złamań. Jednocześnie, obliczając 10-letnie bezwzględne ryzyko złamania, należy rozważyć leczenie przede wszystkim, gdy wartości wynoszą 10–20%.

Obecnie nie jest pewne, czy u osób z zapalnymi chorobami stawów, leczonych lub nie DMARDs i/lub GKS, niezależnie od wartości badań densytometrycznych powinno się stosować leki antyresorpcyjne lub stymulujące kościotworzenie jako postępowanie standardowe.

Jednocześnie należy podkreślić, że jedynie RZS (ryzyko względne złamania kości udowej 1,95) oraz przewlekłe stosowanie GKS (ryzyko względne 2,07 u kobiet i 2,60 u mężczyzn) jest powszechnie przyjętym i klinicznie istotnym populacyjnym czynnikiem ryzyka złamań osteoporotycznych. Być może więc obliczanie 10-letniego przyżyciowego bezwzględnego ryzyka złamań dla konkretnego pacjenta będzie prognozą odciążenia do podjęcia decyzji klinicznej o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego. Nie jest jednak do końca jasne, czy punktem odciążenia jest 10-procentowe, być może 20-procentowe lub 30-procentowe 10-letnie ryzyko wystąpienia złamania osteoporotycznego (tab. III).

Bisfosfoniary

Bisfosfoniary są najbardziej przebadaną (*evidence based medicine, randomized clinical trials*), najskuteczniejszą i stosunkowo bezpieczną grupą leków, stosowaną w profilaktyce i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet, w leczeniu osteoporozy u mężczyzn, a także w leczeniu osteoporozy wtórnej (np. po kortykoterapii). Leki te są obecnie najczęściej stosowane w leczeniu osteoporozy śródzapalnej w przebiegu różnych chorób reumatycznych.

Ich biodostępność jest mała i wynosi ok. 1% i dlatego powinny być przyjmowane rano i na czczo. Jest to

Tabela III. Najważniejsze czynniki ryzyka złamań osteoporotycznych

Table III. Main risk factors of fractures

Czynniki ryzyka stosowane w ocenie 10-letniego ryzyka złamań
<i>T-score</i> (szyjka kości udowej)
wiek
wcześniejsze złamanie
niskie BMI
stosowanie kortykosteroidów
złamanie kości udowej w rodzinie
palenie papierosów
alkohol (>2)*

*jednostki/dzień; 1 jednostka = 8 g alkoholu, tj. ok. 1/2 butelki piwa lub 1 szklanka wina

jednak pewnym problemem dla chorych z chorobami zapalnymi stawów, ponieważ rano na czczo pobiera się także inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy czy suplementację tyroksyną. Dlatego pacjenci często są zdezorientowani, który lek powinni przyjąć jako pierwszy. Znacznie lepszy profil współpracy lekarza z pacjentem dotyczy preparatów do podawania raz w tygodniu (alendronian 70 mg/tydz., ryzedronian 35 mg/tydz.) lub nawet raz w miesiącu (ibandronian 150 mg/mies.), natomiast chyba najciekawszą alternatywą jest stosowanie preparatu ibandronianu do podawania dożylnego raz na 3 mies. w dawce 3 mg. Preparaty bisfosfonianów zawsze powinny być stosowane u chorych z prawidłowym stężeniem wapnia i witaminy D w surowicy oraz zawsze wspólnie z preparatami wapnia (1000–1500 mg/dobę) i witaminy D (400–800 j.m./dobę).

Bisfosfoniary, po wchłonięciu z przewodu pokarmowego w 50% odkładają się w kościach, a w 50% są wydalane z moczem. Okres półtrwania w kościach wynosi kilka lat, ale z dostępnych badań biopsyjnych wynika, że jest to odkładanie bezpieczne. Bisfosfoniary, działając specyficznie na kość, powodują wzrost gęstości mineralnej kości (BMD), zmniejszają obrót kostny, ryzyko złamań kręgowych, jako jedyne zmniejszają ryzyko złamań pozakręgowych, w tym kości udowej, oraz poprawiają jakość życia i prawdopodobnie zmniejszają koszty leczenia złamań. Bisfosfoniary działają nie tylko skutecznie, ale także szybko. Alendronian zmniejsza ryzyko złamań kręgowych w ciągu 12–18 mies., a ryzedronian zmniejsza ryzyko złamań kręgowych w ciągu 12 mies. [17–19].

Raloksyfen

Raloksyfen należy do grupy tzw. selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Jest lekiem

będącym agonistą i jednocześnie antagonistą receptorów estrogenowych, zarejestrowanym do profilaktyki i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. Mimo iż preparat może być stosowany do leczenia osteoporozy w przebiegu procesu zapalnego, to jednak nie istnieją żadne dane kliniczne, pozwalające rekomendować ten lek jako standard w tej grupie pacjentów.

Raloksyfen jest znakomitym i bezpiecznym konkurentem dla hormonalnej terapii zastępczej. Stosowanie go w dawce 60 mg/dobę powoduje wzrost BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz końca bliższego kości udowej i jednocześnie zmniejszenie ryzyka złamań kręgow, które utrzymuje się przez 4 lata. Choć nie znosi tzw. objawów wypadowych (może je nawet czasami nasilać) i powinien być stosowany co najmniej 12 mies. po menopauzie, to jednak nie wywołuje przerostu błony śluzowej macicy, zmniejsza ryzyko rozwoju raka piersi, normalizuje gospodarkę lipidową i zmniejsza ryzyko choroby wieńcowej u pacjentek z jej podwyższonym ryzykiem [20].

Teryparatyd (rekombinowany ludzki parathormon – rPTH)

Z powodu unikalnego mechanizmu stymulowania receptorowego komórki osteoblastycznej (układ osteoprotegeryna – RANK – RANK ligand) przy tzw. podawaniu pulsacyjnym (iniekcje podskórne codziennie w dawce 20 µg/dobę) teryparatyd jest obecnie jedynym lekiem swoiście pobudzającym kościotworzenie. Jego stosowanie przez 18–24 mies. powoduje wzrost BMD w odcinku lędźwiowym oraz w końcu bliższym kości udowej, a także redukcję względnego ryzyka złamań kręgow o 65%. Prawdopodobnie ma również działanie przeciwbólowe, co zwiększałoby jego atrakcyjność w leczeniu osteoporozy śródzapalnej. Niestety, w Polsce nie ma dużych doświadczeń w tej materii, również na świecie lek ten nie jest rekomendowany w leczeniu osteoporozy przebiegającej podczas procesu zapalnego (brak badań klinicznych w tej grupie pacjentów).

Prawdopodobnie stosowanie leczenia stymulującego teryparatydem, który jest zarejestrowany od 2003 r., powinno być zarezerwowane do przypadków ciężkiej osteoporozy z licznymi złamaniami, bardzo niską masą kostną (*T-score* poniżej $-3,5$ SD) lub brakiem jakiegokolwiek poprawy po standardowym leczeniu antyresorpcyjnym. Leczenie powinno być prowadzone jedynie pod nadzorem specjalistycznym [21].

Ranelinian strontu

Ranelinian strontu ze swoim innowacyjnym mechanizmem działania – jednocześnie stymulującym kościotworzenie i hamującym resorpcję kości – może się stać ważną alternatywą dla terapii bisfosfonianami, szczególnie w grupie chorych z osteoporozą śródzapalną.

Niestety, do tej pory nie ma większych badań klinicznych, potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo tego sposobu leczenia, np. w grupie chorych na RZS. Niemniej lek podaje się w sposób dość łatwy i nieskomplikowany, a dobre i wiarygodne badania kliniczne zwiększają atrakcyjność tej terapii. Profil tolerancji tego preparatu jest znakomity, co jest bardzo istotne u chorych na przewlekłe choroby o podłożu zapalnym.

Podawanie 2000 mg ranelinianu strontu/dobę oraz standardowo preparatów wapnia i witaminy D₃ przez 3 lata powoduje wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (do 14%) i w końcu bliższym kości udowej oraz redukcję względnego ryzyka złamań kręgow (o 41%), a także nowych złamań pozakręgowych (szyjka kości udowej) zarówno w 1., jak i w 3. roku leczenia [22].

Hormonalna terapia zastępcza u kobiet

Stosowanie estrogenów w przebiegu osteoporozy śródzapalnej, z uwagi na naturalny niedobór 17β-estradolu w przebiegu niektórych chorób o podłożu zapalnym (np. RZS), wydaje się szczególnie atrakcyjne. Jednak już stosowanie estrogenów np. u kobiet z toczeniem układowym rumieniowatym, poddanych leczeniu olbrzymimi dawkami glikokortykosteroidów, może być kontrowersyjne z powodu możliwości potencjalnego indukowania choroby. Dlatego też estrogenoterapia w przebiegu chorób zapalnych nie jest rekomendowana, a decyzje terapeutyczne należy podejmować indywidualnie.

Duże badania kliniczne, opublikowane w ostatnich latach – *HERS* (1998 r.), *WHI* (2002 r.), *Million Women* (2003 r.) wykazały, że standardowe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w leczeniu wyłącznie osteoporozy pozostaje pod znakiem zapytania. Mimo iż jedynie w jednym badaniu prospektywnym udowodniono skuteczność przeciwzłamaniową HTZ (redukcja ryzyka względnego o 34% w obrębie szyjki kości udowej), to jednak ryzyko długotrwałej terapii chyba przewyższa jej korzyści (wzrost ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, choroby wieńcowej, zawału serca, udaru mózgu oraz raka sutka). HTZ wydaje się względnie bezpieczna tylko w wybranej grupie młodszych pacjentek, szczególnie z tzw. objawami wypadowymi. Jedynym celem jej stosowania nie powinna być tylko profilaktyka czy leczenie osteoporozy, ale np. kompensacja objawów wypadowych. Hormonalna terapia zastępcza nie powinna być stosowana dłużej niż 5 lat i musi odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską [23–25].

Kalcytonina

Obecnie zastosowanie praktyczne kalcytoniny jest bardzo ograniczone, głównie z powodu zawiedzionych

nadziei w stosunku do jej oczekiwanej skuteczności. Może ona być stosowana właściwie jako drogi lek analgetyczny, szczególnie w złamaniach trzonów kręgowych, ale nie przeciwwzpalny, ułatwiający rehabilitację i samodzielną egzystencję osób z osteoporozą. Działa w mechanizmie resorpcji kości poprzez bezpośredni wpływ na osteoklasty. Może być podawana donosowo, podskórnio, domięśniowo i dożylnie. Należy jednak pamiętać, że jedynie preparat w dawce 200 j.m./dobę, stosowany w aerozolu donosowym zmniejsza zagrożenie złamaniami kręgosłupa lędźwiowego.

Piśmiennictwo

1. Badurski JE, Czerwiński E, Marcinowska-Suchowierska E. Zalecenia Polskiej Fundacji Osteoporozy i Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii wobec osteoporozy w oparciu o stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF). *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja* 2007; 9 Supl. 3: 1-20.
2. Stanowisko ISCD. *J Clin Densitom* 2004; 7: 37-44; uaktualnienia (2005) na www.iscd.org.
3. Genant HK, Jergas M, Palermo L, et al. Comparison of semiquantitative Visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fracture in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 984-996.
4. Leszczyński P, Łącki JK, Mackiewicz SH. Densytometria ultradźwiękowa (QUS) oraz densytometria klasyczna (DXA) u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Przegl Lek* 2000; 57: 100-102.
5. Leszczyński P, Łącki JK, Mackiewicz SH. Osteoporoza posteroidea u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Przegl Lek* 2000; 57: 108-110.
6. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1576-1580.
7. Huusko TM, Korpela M, Karppi P, et al. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 521-522.
8. Leszczyński P, Łącki JK, Mackiewicz SH. Osteoporoza u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa: porównanie technik absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego (DXA) oraz techniki ultradźwiękowej (QUS). *Przegl Lek* 2003; 60: 562-564.
9. Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux G, et al. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 244-247.
10. Kalla AA, Fataar AB, Jessop SJ, Bewerunge L. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1726-34.
11. Leszczyński P, Łącki JK, Kotczewska A, Mackiewicz SH. Glikokortykosteroidy i masa kostna u kobiet chorych na toczeń układowy. *Post Osteoartrol* 1998; 10: 55-61.
12. Leszczyński P, Łącki JK, Mackiewicz SH. Gęstość mineralna kości w chorobach układowych tkanki łącznej. *Post Osteoartrol* 1999; 11: 59-65.
13. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJP, et al. Inhaled corticosteroid use and bone mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355: 1399-1403.
14. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Min Res* 2000; 15: 993-999.
15. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-787.
16. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 11: 1791-1801.
17. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
18. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis; a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
19. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 570-578.
20. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-years results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617.
21. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441.
22. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis – 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2060-2066.
23. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
24. Rossouw JE. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
25. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone – replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.