

## Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза – фармакотерапия и насоки за профилактика

Любен Григоров, Светлана Георгиева

### **Glucocorticoid-induced osteoporosis - pharmacotherapy and guidelines for prophylaxis:**

*Glucocorticoids are widely used in various medical fields. Glucocorticoid-induced osteoporosis is the most common form of secondary osteoporosis. The main drugs for this indication are bisphosphonates and teriparatide. The others traditionally used medications for osteoporosis are not preferred for this indication. The observance of certain principles in the glucocorticoid therapy and its optimization are important for the prophylaxis and reduction of the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis.*

**Key words:** glucocorticoids, guidelines, osteoporosis, pharmacotherapy.

### **ВЪВЕДЕНИЕ**

Остеопорозата (ОП) е най-честото метаболитно костно заболяване [1,3,8]. Тя се определя като процес, характеризиращ се с количествено намаление на костната тъкан за единица обем, като се запазва нормалното отношение между органичния матрикс и минералната фракция. Според определението на Световната Здравна Организация от 1994, остеопорозата е прогресивно системно заболяване на костния скелет, което се характеризира с понижена маса и влошена микроархитектоника на костта, водещи до повишена чупливост на костите и повишен риск от фрактури [5,7]. Остеопорозата представлява дисбаланс между костната резорбция и костното изграждане, с доминиране на резорбцията, докато в здравата кост е налице равновесие между двата процеса [3,8]. Класификацията на остеопорозата е:

- Първична - постменопаузална, сенилна
- Идиопатична - ювенилна, пременопаузална, пресенилна (при мъже)
- Локализирана – при имобилизация, алгодистрофия
- Вторична – при ендокринни, при генетични и при стомашно-чревни заболявания, медикаментозна (напр. глюкокортикоид-индуцираната остеопороза – ГИО) и др. [3,8].

### **ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА (ГИО)**

ГИО е голям медицински и социален проблем [4]. Глюкокортикоид-индуцираната остеопороза е най-честата и с най-голяма клинична значимост форма на вторична остеопороза, поради широкото приложение на глюкокортикоиди (ГК) [1,4]. Тя е сериозен лекарство-индуциран проблем при пациенти, провеждащи системна ГК терапия [4].

Костната загуба при употребата на ГК е свързана с кумулативна доза на ГК [4,5]. В хода на лечение с ГК загубата на костно вещество настъпва сравнително бързо – в рамките на 3-6 месеца, като костната загуба в хода на тази терапия се наблюдава дори и при ниски дози (< 7,5 мг еквивалент на prednisone на ден) [4,5]. Степента на костна загуба варира от 10 до 40% и зависи, както от дозата, така и от продължителността на ГК лечение, като непрекъснатият прием води до персистиране на костната загуба [4]. ОП се установява при около 50% от болните, приемали ГК повече от 6 месеца [3,4]. Фрактурният риск нараства до 75% още през първите 3 месеца след започване на лечението, преди да има съществено намаление на костната минерална плътност (КМП), като при 30-50% от пациентите на хронично лечение с ГК се установяват фрактури [4].

Важна роля за настъпването на този тип остеопороза и свързаните с нея фрактури имат дозата и продължителността на приложение на приеманите ГК. Въпросът за съществуването на „безопасна“ доза при лечение с перорални ГК е дискусионен. Въпреки че няма безопасна доза ГК, ОП настъпва по-рядко при пациенти, получаващи ГК в дози, по-ниски от 5 мг преднизон или негов еквивалент, в

кратки курсове или инхалаторно. Повечето мнения се обединяват около становището, че рискът е съществен при дози над 7,5 мг/дн преднизон или негов еквивалент и продължителност на лечението над 3 месеца. Прилаганите интермитентно интравенозно високи дози метилпреднизолон (пулсови терапии) са по-малко обременяващи за костта. Инхалаторно приеманите ГК са по-щадящи от перорално и системно прилаганите по отношение на костното здраве, като от значение са видът и дозата на инхалаторните ГК [4].

#### Патогенеза

Костната тъкан подлежи на непрекъсната обмяна през целия живот. Процесът на ремоделиране е комплексен. Съществува се в определени зони на костта, наречени базисни мултицелуларни единици, състоящи се от кост-резорбиращи клетки (остеокласти) и кост-формиращи клетки (остеобласти) [4]. Костното ремоделиране зависи от функционалното равновесие между остеобластите (ОБ) и остеокластите (ОК) [6]. Цикълът на костно ремоделиране е тясно взаимосвързан (куплиран) процес, където размерът на костна резорбция отговаря на същия размер формиране на нова кост. ГК предизвикват ОП в резултат на некуплирането на ремоделиращата единица [1]. ГК повишават костната резорбция и потискат костното изграждане [4].

ГИО се характеризира с ранна фаза на повишена резорбция и потиснато образуване на костта, водещи до бърза костна загуба и рязко покачване на фрактурния риск. Следва по-бавна, прогресивна фаза на намаление на КМП предимно въз основа на потиснатото костно изграждане [4].

ГК могат да повлияят костния метаболизъм на всеки един етап от ремоделиращия цикъл посредством директни и индиректни механизми [4]. Хроничното приложение на ГК води до понижено костно изграждане чрез потискане на ОБ диференциация, намален брой и активност на зрелите ОБ, ускорена ОБ апоптоза, потискане формирането на извънклетъчния костен матрикс и др. Важен механизъм, по който ГК влияят на костното разграждане, е потискането на апоптозата на зрелите ОК и повишено образуване и удължена преживяемост на ОК, което обуславя засилената и продължителна костна резорбция. Костната резорбция се стимулира и от предизвиканата от ГК засилена експресия на матриксни металопроотеинази [4]. ГК повлияват и костната обмяна чрез промени в синтеза, рецепторното свързване и свързващите протеини на редица растежни фактори, намиращи се в костната микросреда [4]. ГК предизвикват и негативен калциев баланс (един от механизмите, чрез които водят до ОП) чрез намаляване на калциевата резорбция в гастроинтестиналния тракт и увеличаване на калциевата екскреция през бъбреците [5].

#### Профилактика

Профилактиката на ГИО трябва да започне веднага след стартирането на ГК терапия, тъй като костната загуба е най-голяма през първите месеци на лечението. Някои от мерките включват: редовна преоценка на дозата ГК и придържане към минималната ефективна доза, избягване употребата на дългодействащи лекарства за хронично приложение, приложение на алтернираща терапия, приложение на имunosупресивни агенти в определени случаи, позволяващо намаление на дозата на ГК, алтернативни пътища на приложение (инхалаторни, локални), както и алтернативни формулировки (Deflazacort, Budesonide) (фиг. 1) [4,5].

**Таблица 1. Лекарствени средства и ГИО [2,3,4,8]**

<b>Медикаменти инхибиращи костната резорбция</b>	<b>Медикаменти стимулиращи костното формиране</b>
Бифосфонати – БФ	Флуориди, Анаболни стероиди
Denosumab – хуманизирано моноклонално антитяло	Паратхормон (PTH) и пептиди на паратхормона - терипаратид
Selective Estrogen Receptor Modulators	Стронциев ранелат

### Лечение (Таблица 1)

Целите на лечението на ГИО включват предотвратяване и намаление на костната загуба, увеличение на КМП, редукция на фрактурния риск, както и частично компенсирание на ефектите на ГК (фиг.2) [4].

1.	Опит да се редуцира дозата ГК
2.	Опит да се използват ГК с по-малка системна абсорбция, напр. локални или инхалаторни
3.	Опит да се намери алтернативен противовъзпалителен агент
4.	Препоръчва се физическа активност (физически упражнения)
5.	Редуциране на риска от падане (преглед на медикаментите, оценка на обувките и походката)
6.	Осигуряване на адекватен прием на калций и витамин D с храната
7.	Опит да се постигнат адекватен ИТМ и протеини/калории в храненето
8.	Корекция на хипогонадизма (аменорея при жени, нисък тестостерон при мъже)
9.	Да се осигури диета с ниско съдържание на сол (за да се редуцира загубата на калций с урината)

**Фиг.1.** Мерки за редуциране на фрактурния риск при ГК терапия [5]

1.	Кост-протективната терапия трябва да се започне веднага след стартиране на ГК лечение при пациенти с повишен фрактурен риск.
2.	Алендронат, етидронат, ризедронат, золедроновата киселина и терипаратид са първа линия терапевтични възможности за по-голямата част от пациентите.
3.	Ако ГК терапия бъде спряна, би могла да се преустанови кост-протективната терапия. Но ако се продължи дългосрочно, трябва да се осигури костна протекция.
4.	Необходим е адекватен калциев прием с храната, ако е необходимо и чрез калциеви добавки.
5.	Необходимо е да се осигури адекватен статус на витамин D, ако е необходимо и чрез добавки.

**Фиг.2.** Фармакологични интервенции при ГИО (по Петранова – [5])

### Медикаменти от първа линия, одобрени за лечение на ГИО

#### **Бифосфонати**

Бифосфонатите (БФ) са най-често използваните средства за лечение и профилактика на ОП [7]. БФ са стабилни аналози на неорганичния пирофосфат, който е физиологичен регулатор на минерализацията [6,7,8]. Те имат висок афинитет към кристалите на хидроксиапатита и чрез свързване на места с активната резорбция тези агенти могат да намалят костната резорбция [7]. Те се свързват с хидроксиапатитните кристали и преференциално (селективно) акумулират под остеокласта [2,6]. Когато ОК резорбират костта, те поглъщат бифосфонатите [8]. Това води до промени в ОК и се блокира тяхната активност [6,8].

В момента БФ, които принадлежат към групата на антирезорбтивните медикаменти, са най-големият лекарствен клас, използван за лечение на ГИО. Последните ръководства на American College of Rheumatology препоръчват бифосфонатите като медикаменти от първа линия терапия за тази индикация. Одобрените от FDA (Food and Drug Administration - USA) медикаменти от тази група са алендронат, етидронат, ризедронат и золедроновата киселина. Днес са налице доказателства, че те подобряват КМП и намаляват риска от вертебрални фрактури при пациенти, приемащи ГК. Ефективността им в профилактиката и лечението на ГИО е ясно доказана в редица мащабни рандомизирани контролирани клинични проучвания с цикличен етидронат, алендронат, ризедронат и золедронат [4].

#### **Пептиди с активност на паратхормон (ПТХ)**

ПТХ принадлежи към групата на анаболните медикаменти, които повишават костното формиране, като по този начин противодействат на супресивния ефект на ГК върху ОБ [4]. Инжектирането на фрагменти от паратиреоиден хормон стимулира костното изграждане [8]. 1-34 аминотерминалният фрагмент на паратхормона (цялата полипептидна молекула е от 84 аминокиселини) е всъщност кост-активната част на хормона [2].

**Teriparatide** е рекомбинантен сегмент от човешкия паратиреоиден хормон - 1-34 PTH [2]. Терипаратидът е анаболен агент за лечение на ОП. Работи главно за стимулирането на костите, чрез повишаване на броя и активността на ОБ [7]. Той е одобрен за лечение на ГИО от FDA. Лечението с PTH 1-34 (терипаратид)

противодействия на негативните ефекти на глюкокортикоидите върху остеобластната и остеоцитната апоптоза и води до възстановяване на костния обем, повишено костно образуване и повишена костна здравина. Клинични проучвания показват, че РТН 1-34 (терипаратид) е по-ефективен в превенцията на ГИО от бифосфонати. Установено е, че ефектът му е в зависимост от дозата ГК, като лечението с високи дози частично го компрометири [4].

Терипаратидът се препоръчва като медикамент на първи избор за пациенти, провеждащи глюкокортикоидна терапия и/или с ГИО. Комбинираното приложение на терипаратид с бифосфонати не е препоръчително, тъй като може да намали неговата ефективност. Но употребата им след спиране на лечението с терипаратид може да помогне да се запази изградената кост [4].

#### *Други медикаменти*

#### **Селективни модулатори на естрогенните рецептори – (Selective Estrogen Receptor modulators – SERMs)**

Селективните модулатори на естрогеновите рецептори - SERM (Tamoxifen, Raloxifen, Bazedoxifen), имат позитивен ефект върху костта [4]. Те са клас препарати, които са тъканно-специфични и блокират естрогенните рецептори в млечните жлези и в същото време активират естрогенните рецептори в костта [2].

За лечение на ОП се използва ралоксифен [5]. Както естрогена, той е антирезорбтивен медикамент и поради свойството да модулира селективно рецепторите той осигурява положителните ефекти на естрогените, без да се проявяват страничните им действия [7]. Ралоксифен действа като антагонист на естрогенните рецептори в гърдите и ендометриума и като агонист на естрогените в костния скелет и сърдечно-съдовата система [8]. Той е един от утвърдените представители на групата, който подобрява костната плътност и серумния липиден профил [2]. Клиничните проучвания с ралоксифен показват нормализиране на костния търновър, забавяне на костната загуба и понижение на фрактурния риск [8].

Ралоксифен, който в момента се препоръчва от FDA за превенция и лечение на постменопаузна остеопороза (ПМО), би могъл да бъде по-безвредна алтернатива на Хормоно-заместителната терапия в лечението на ГИО при постменопаузални жени, имайки предвид благоприятните му ефекти върху липидния профил, както и липсата на стимулиращ ефект върху ендометриума и гърдата. Но на този етап няма данни относно ефективността на SERMs по отношение профилактиката или лечението на индуцираната от ГК костна загуба [4].

#### **Флуоридни соли**

Флуоридните соли подобряват значително КМП в лумбалния гръбнак и трабекуларния костен обем при пациенти на ГК лечение, но водят до повишена костна загуба на бедрената шийка. Също така няма доказателства за намаление на фрактурния риск, както и за здравината на изградената кост. По тези причини за момента те не се препоръчват за лечение на ГИО [4].

#### **Анаболни стероиди**

Има проучвания за ефекта на анаболните стероиди при ГИО - цикличният Nandrolone decanoate повишава костната плътност в областта на предмишницата при жени, приемащи ГК. Цикличното приложение на медроксипрогестерон ацетат повишава гръбначната КМП при мъже. В момента анаболните стероиди не са включени в препоръките за лечение на ГИО [4].

**Стронциевият ранелат (СР)** е антиостеопорозен медикамент, който едновременно увеличава костното изграждане и намалява костната резорбция. Тези ефекти се дължат на директното му действие върху ОБ и ОК. Теоретично СР би представлявал обещаваща терапия за ГИО. На този етап обаче няма данни за ефективността му по отношение на профилактиката и лечението на ГИО [4]. Освен това, Комитетът за оценка на риска в проследяването на лекарствената безопасност

към Европейската агенция по лекарствата препоръчва СР от 2013 да се ограничи, а от 2014 да не се употребява повече за лечение на остеопороза [3].

#### **Denosumab**

Денозумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, насочено срещу RANKL – Receptor activator of the nuclear factor- $\kappa$ B ligand, който е ключов медиатор в резорбтивната фаза на костното ремоделиране [7]. Нарушеният баланс в действията на RANKL/OPG (osteoprotegerin) е замесен в патофизиологията на метаболитните костни заболявания и ОП [1]. Денозумаб се свързва с висок афинитет и специфичност към RANKL, имитирайки ефекта на ендогенния остеопротегерин. Това предотвратява взаимодействието на RANKL с RANK - неговия рецептор върху ОК и техните прекурсори, блокирайки диференциацията, функцията и преживяемостта на ОК. По този начин денозумаб ефективно потиска костната резорбция и може да доведе до бързо повишение на КМП и редукция на остеопорозните фрактури [4].

Denosumab е одобрено от FDA през юни 2010 г. и е показан при пациенти с постменопаузна остеопороза и висок риск от фрактура [7]. Предвидено е да бъде включен като терапевтична опция при ГИО, като се има предвид факта, че ГК повишават освобождаването на цитокини и други фактори като RANKL [1,4].

В допълнение, калциева суплементация в присъствието на витамин D е с доказана полза при хронична кортикостероидна терапия [5].

За финал, тежестта и последствията от ГИО са недооценени в световен мащаб. Въпреки че неблагоприятните ефекти на ГК върху костта са добре известни, не се осигурява достъпна и адекватна информация за тях, както и за възможностите за редуцирането им. Проблемът остава недостатъчно диагностициран и нелекуван [4].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Глюкокортикоид-индуцираната остеопороза е значим лекарство-индуциран проблем, с голямо медицинско и социално значение. В тази насока е необходимо да се развива познанието за ГИО, както сред специалисти, така и сред пациентите на хронично лечение с глюкокортикоиди.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- [1] Борисова, Анна-М. Нарушения в минералната обмяна и костни метаболитни заболявания. Парадигма, С., 2011
- [2] Борисова, Анна-М. Остеопороза. Алкор, С., 2003
- [3] Владева, Ст., Ив.Шейтанов. Остеопороза. ТРАКИ „Женина“, Ст. Загора, 2014
- [4] Петранова, Цв. Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза. Непрекъснато усъвършенстване ЕООД, С., 2014
- [5] Савова-Желязкова, М., Ст.Вълчева-Кузманова, Ем.Милев. Клинична Фармакология. МУ Варна, Варна, 2015
- [6] Стоянов, Ст., М.Минчева. Остеопороза – кратко ръководство за клиника, диагностика и лечение. Барболов и синове, С., 2003
- [7] Цветкова, С., А.Баталов. Диагностика и лечение на остеопорозата – практическо ръководство. МУ Пловдив, Пл., 2011
- [8] Шейтанов, Йор. Остеопороза. Център за информ. по медицина, С., 2000

**За контакти:** Любен Данчов Григоров, Фармацевтичен Факултет - МУ Пловдив, 0896837275; lgrigorov\_pd@abv.bg;

доц. Светлана Георгиева дф., Катедра „Фармацевтични науки и Фармацевтичен мениджмънт“, Фармацевтичен Факултет - МУ Варна, 0895787900, fotkova@abv.bg

**Докладът е рецензиран.**