



ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор

Проф. д-р Це. Танкова, дмн

Доц. д-р И. Цинликов, дм

Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

Год. XLIX

2020

Брой 1

ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА

Buckley L, Humphrey M. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. N Engl J Med, 2018, 379:2547-56.

Около 3% от хората над 50 години се лекуват с кортикостероиди (КС). Прешленните фрактури са едни от най-честите усложнения, свързани с това лечение. Те са предотвратими. Единственото условие е да се разпознаят пациентите с повишен риск от КС-индуцирана остеопороза, да се избере най-правилният терапевтичен прозорец – този на най-високия фрактурен риск, и да се прецени с какво лекарство и колко дълго да се лекува или профилактира.

Вертебралните фрактури са най-честият проблем на продължителното лечение с КС. Рискът от такива се повишава след 3 месеца прием на КС и е най-висок 12 месеца по-късно. Оттам идва и включването на КС като рисков фактор в калкулатора FRAX. Рискът се влияе от дозата и от продължителността на КС лечение, от това дали то е непрекъснато, или интермитентно; дали, ако е интермитентно, се прилагат много високи дози КС, например венозно или инхалаторно, или се приемат по-ниски от 7,5 mg преднизон (или еквивалентна доза друг КС), но всеки ден.

Рискът от вертебрална фрактура се удвоява, а този от бедрена се покачва с 50% при пациенти, лекувани с **2,5-7,5 mg преднизолон на ден над 3 месеца**. Фрактурният риск нараства значително при кумулативна доза на преднизолон от 5 g, например при пациенти, лекувани дълго време с 30 mg преднизолон на ден. От друга страна, ако се прилагат интермитентно много високи дози КС, с кумулативна доза до 1 g, фрактурният риск не се покачва значително; малко по-висок е фрактурният риск при непрекъснатото лечение с инхалаторни КС във високи дози ($\geq 1000 \mu\text{g}$ fluticasone или еквивалентна доза друг КС) над 4 години.

Фрактурният риск бързо намалява след спиране на КС лечение – до 6 месеца. Може да се каже, че рискът от фрактури е висок между 3-6-и месец от започване на КС лечение до 3-6-и месец след спирането им. Когато пациентът е приемал КС в миналото или приема КС само от време на време, фрактурният риск е много по-нисък.

Рискови фактори за остеопороза при пациенти, приемащи ГК, са (в допълнение към рисковите фактори, вкл. в калкулатора FRAX): а) прием на

високи дози КС над 7,5 mg преднизон на ден или кумулативна доза над 5 g, лечение в момента или до 3 месеца след спирането му; миопатия или хипогонадизъм, свързани с приема на КС; б) рискови фактори, свързани с подлежащото заболяване – ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, билиарна цироза и др.; в) рискови фактори, повишаващи цялостния риск от остеопороза по принцип – възраст над 55 години, скоро настъпила менопауза, КМП – **T-score < -1,5 SD**; риск от друг вид вторична остеопороза: хипогонадизъм, хипер- и хипопаратиреоидизъм, малнуция/малабсорбция, поднормено телесно тегло – ИТМ < 18,5 kg/m²; минала анамнеза за една/няколко остеопорозни фрактура/и и други. Тук трябва да се спомене, че **при използване на Въпросника FRAX, фрактурният риск се подценява**, ако дозата на приемания КС е много висока (над 30 mg преднизон на ден или кумулативна доза над 5 g за 1 година). Друг недостатък е, че при калкулиране на риска се изисква въвеждане на КМП/T-score на бедро, а много по-съществено е засягането на прешлените.

Оценката на фрактурния риск следва да започне 6 месеца след началото на КС лечение. Ако не е започнато лечение, следващата преоценка на риска с измерване на КМП при продължен прием на кортикостероида е след около 1-3 година.

Спирането на приема на кортикостероида е най-добрият начин пациентът да се предпази от бъдещи фрактури. Оттук произлиза и най-важната препоръка – да се ограничи прилагането на КС само до пациенти, които наистина са показани за такова лечение. Ако то е необходимо, важни са общите профилактични мерки – оптимален прием на калций 1000 mg на ден и витамин D 600-800 IU на ден; ограничаване на алкохолната консумация, спиране на тютюнопушенето, поддържане на нормално телесно тегло, провеждане на подходящи физически упражнения за подобряване на костното здраве.

Кога се налага фармакологично лечение, при кои пациенти, с какъв препарат и за колко време?

Има няколко препоръки за поведение при КС-индуцирана остеопороза. **Фармакологично ле-**

чение в допълнение към приема на калций и витамин D се препоръчва при: **а) всички пациенти, които приемат КС в доза над 2,5 mg преднизон на ден и вече имат една преживяна остеопорозна фрактура;** б) всички пациенти над 40-годишна възраст, които имат по FRAX поне 20%-тен риск от голяма остеопоротична фрактура през следващите 10 години или поне 3% за бедрена фрактура; **в) всички мъже и постменопаузални жени над 50 години, които приемат нефармакологични дози КС и имат измерен T-score на бедро или на прешлени $\leq -2,5$ SD.** Някои организации (Европейската лига срещу ревматизма; Международната остеопорозна организация и Европейската общност на калциралата тъкан) предлагат лечението да се провежда **и при по-висока КМП (T-score над $-2,5$ SD),** без да определят точно каква.

Може да се обсъди лечение при млади хора под 40-годишна възраст с T-скор под -3 SD, приемащи над 7,5 mg преднизон дневно, или при които костната загуба е над 10% годишно. Лечение може да се обсъди и при възрастни над 40-годишна възраст с по-нисък 10-годишен фрактурен риск по FRAX (10-19% за голяма остеопорозна фрактура или от 1 до 2,9% за бедрена фрактура), ако приемат високи ежедневни дози КС над 30 mg на ден преднизон за период над 30 години или са приели над 5 g кумулативна доза КС за една година.

Първо средство на избор при лечение на КС-индуцираната остеопороза са бифосфонатите – те са доказано безопасни, с продължително последствие след спиране на лечението, с много редки странични ефекти, и е нужно да се лекуват 31 пациенти, за да се предотврати една остеопорозна фрактура, свързана с употребата на КС, т.е. те са ефективни и има смисъл да се предписват при вече описаните условия. На второ място е **денозумаб**, който е ефективен и също е одобрен за лечение при пациенти с КС-индуцирана остеопороза, но не е много добра идея да се прилага при пациенти, приемащи имunosупресивна терапия или биологично лечение, поради липсата на опит. Неговият антирезорбтивен ефект трае само по време на лечението, т.е. няма никакво последствие и ефектът му не се запазва, след като лечението се спре. **Терипаратид** е анаболен медикамент, той повишава костното формиране. Продължителността на лечението с него е кратко (около 24 месеца) и задължително трябва да се последва от антирезорбтивен медикамент – бифосфонат или денозумаб, тъй като и неговият ефект изчезва със спиране на лечението. Като последно средство на избор може да се спомене **ралоксифен** (селективен модулатор на естроген-

новия рецептор), който има много странични ефекти – повишена честота на дълбоките венозни тромбози, появата на горещи вълни и др., но в конкретни подбрани случаи може да се окаже подходяща алтернатива.

Преди 40-годишна възраст не може да се дадат ясни насоки за поведение, дори да се подозира КС-индуцирана остеопороза (T-скор под -3 SD в комбинация с хроничен прием на високи дози КС). Няма много проучвания, а и ако се касае за жени, потенциалната опасност да приемат антирезорбтивен медикамент и да забременеят е основната причина почти да не се изписват антиостеопорозни медикаменти преди 40-годишна възраст. Бифосфонатите се натрупват в костта и могат да окажат влияние върху костната система на развиващия се плод, а денозумаб е доказано тератогенен (при опити с животни). Ако все пак се налага, например при жени в репродуктивна възраст с T-score под -3 SD, приемащи високи дози КС (препоръки на Американската колегия по ревматология), лечението с ризедронат или с терипаратид, които са с най-кратък полуживот, изглежда най-безвредната опция.

Продължителността на лечението на ГК-индуцираната остеопороза зависи от цялостния риск на пациента – ако приемът на КС не е продължителен и няма много допълнителни рискови фактори за остеопороза, лечението с бифосфонати може да продължи само докато се приема кортикостероидът. Според Американската колегия по ревматология, ако при пациента има много висок риск за остеопорозни фрактури в бъдеще и той приема КС повече от 5 години, лечението с бифосфонат също следва да продължи повече от 5 години. При умерено повишен риск и прием на КС под 5 години – лечението с бифосфонат е 5 години. При нисък риск лечението с бифосфонат трябва да съвпадне с периода на лечение с КС. Според други организации лечението при всички пациенти с КС-индуцирана остеопороза трябва да продължи само по време на приема на кортикостероидите, без да се разделят пациентите на такива с висок, умерен или нисък цялостен риск от остеопороза. Същите организации обаче препоръчват лечение с антиостеопорозни медикаменти при по-висока КМП. Това е основната разлика.

Естествен ход на костната загуба при прием на КС е различен от този при жени след менопауза и при остеопороза, свързана със старостта. Ефектите им върху костта са строго свързани с периода на лечение; при спиране на КС лечение, рискът рязко намалява. Освен това последствията им не са еднакви при всички – скоростта на

костна загуба варира в хода на КС лечение, съществува и дозозависим ефект, така че не при всички те ще станат причина за фрактура. Оттук произтича и логичният извод, че поведението при тези пациенти няма как да е същото, както при постменопаузална остеопороза например, и може би трябва да се използва различен терапевтичен подход. *За сравнение, рискът при постменопаузална остеопороза също не е еднакво висок във времето – най-висок е в годината след доказването ѝ, към 5-6-ата година прогресивно намалява, т.е. фрактурите стават най-често през първите 1-2 години и тогава лечението профилактира най-много фрактури (бел. ред.).*

Един илюстративен случай – жена на 75 години с полимиалгия ревматика, на която скоро е предписан преднизон 20 mg дневно, но след 6 месеца дозата ще бъде намалена на 5 mg дневно, а лечението вероятно ще продължи 2 години, като преди да се спре дозата постепенно ще бъде намалена до 2,5 mg на ден. КМП, измерена на бедрената шийка, е $-1,2$ SD. Нивото на 25ОН витамин D е 74 pmol/l. Какво бихме препоръчали, за да запазим жената от ГК-индуцирана остеопороза?

При изчисление на риска от бъдеща остеопорозна фрактура, трябва да се отбележи, че във Въпросника FRAX се имат предвид дози 2,5-7,5 mg на ден преднизон или еквивалентна доза друг кортикостероид. **Когато дневната доза на КС е по-висока, рискът от голяма остеопорозна**

фрактура се увеличава с 15%, а за бедрена фрактура – с 20%. Така, според калкулатора на риска FRAX нейният риск за голяма остеопорозна фрактура през следващите 10 години надхвърля 20% и на жената се препоръчва лечение с алендронат 70 mg седмично per os. Лечението следва да продължи около 5 години, ако пациентката продължава да приема КС за този период, макар и в по-ниска доза. При спиране на КС, фрактурният риск може да се преоцени и ако е нисък, лечението с алендронат да се спре. Профилактиката с калций и витамин D следва да продължи. Това са и настоящите препоръки на Американската колегия по ревматология за поведение при КС-индуцирана остеопороза.

М. Боянова

Редакционен коментар:

*При жени в репродуктивна възраст, при които се налага лечение с антиостеопорозен медикамент, трябва да се изисква те да подпишат **информирано съгласие**, че са запознати с рисковете и с нуждата от строга контрацепция за дълъг период от време. Същото се отнася за пациентите с напреднала ХБН (GFR около 30 ml/min), приемащи имunosупресивно или биологично лечение, при които няма друга възможност, освен да се препоръча денозумаб, въпреки липсата на опит.*