

ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ ГЛУКОКОРТИКОИДИМА ИЗАЗВАНЕ ОСТЕОПОРОЗЕ

Јасмина Р. Миловановић

Катедра за фармакологију и токсикологију, Факултет медицинских наука,
Универзитет у Крагујевцу

PREVENTION AND TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

Jasmina R. Milovanović

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medical Sciences,
University of Kragujevac

Примљен/Received: 17.7.2018.

Прихваћен/Accepted: 26.8.2018.

СПИСАК СРАЋЕНИЦА

- ACR – Амерички колеџ за реуматологију
- ГИОП - глукокортикоидима изазвана остеопороза
- ГК - глукокортикоиди
- DXA - двоенергетска апсорпциометрија
- IL - интерлеукин
- IOF/ECTS – Међународна фондација за остеопорозу/Европско удружење за калцификована ткива
- МГК – минерална густина костију
- NOF – Национална фондација за остеопорозу
- P1NP - проколаген типа 1 Н пропептид
- PTH – паратиреоидни хормон
- RANKL - лиганд рецептора активатора нуклеарног фактора капа Б
- RR – релативни ризик
- TNF α - тумор некрозис фактор алфа

САЖЕТАК

Глукокортикоидима изазвана остеопороза је данас добро познати облик секундарне

остеопорозе која доводи до повећања ризика за фрактуру код пацијената, а последично и повећању морталитета и морбидитета. Литературни подаци показују да је више од 1% светске популације на континуираној, оралној терапији овим лековима. Међутим, велики проценат пацијената (66%) који започиње терапију је ускраћен за адекватну информацију о дужини примене ових лекова, њиховим нежељеним дејствима међу којима је глукокортикоидима изазвана остеопороза. Због тога је неопходно код сваког пацијента проценити ризик за фрактуру на почетку и током терапије глукокортикоидима. Превентивне мере је потребно применити код свих пацијената и оне укључују опште мере превенције, и надокнаду калцијума и витамина D (или његових синтетских аналога) уколико је потребно. Прва линија терапије подразумева примену једног од лекова из групе бифосфоната (алендронат, риседронат и золедронат) који имају антиресорптивне ефекте. Уколико су они неефикасни или пацијенти имају висок ризик за настанак фрактура, потребно је увести терипаратид који има анаболичке ефекте на кости. Током спровођења превентивних мера и терапије за ову врсту остеопорозе неопходан је рутински мониторинг пације-

Контакт: Јасмина Р. Миловановић,

Катедра за фармакологију и токсикологију, Факултет медицинских наука, Крагујевац
e-mail: jasminamilo@yahoo.com

ната који укључује: редовно мерење минералне густине костију, процену ефикасности терапије као и процену колико се пацијенти придржавају терапије (посебно током примене бифосфоната).

Кључне речи: глукокортикоиди, секундарна остеопороза, превенција, терапија.

ABSTRACT

Glucocorticoid-induced osteoporosis is now a well-known form of the secondary osteoporosis, which increases the fracture risk in the patients and consequently the mortality and morbidity. Literature data show that more than 1% of the world's population is on continuous, oral therapy with these drugs. However, a large percentage of the patients (66%) who start the therapy have been deprived of adequate information on the duration of administration of these drugs and their adverse effects, like glucocorticoid-induced osteoporosis. Therefore, it is necessary to estimate the individual fracture risk in the patient at the beginning and during the therapy with glucocorticoids. Prevention should be undertaken in all patients and it includes general prevention and supplementation with calcium and vitamin D (or its synthetic analogues), where appropriate. The first line of the therapy involves administration of one of the three drugs from the group of bisphosphonates (alendronate, risedronate and zoledronate) that inhibit resorption of bone. If they are ineffective, or patients have higher risk of fractures, it is necessary to introduce teriparatide, which has the anabolic effects on the bone. During implementation of the preventive measures and therapy for this type of osteoporosis, routine monitoring of patients is required and it includes: regular measurement of the bone mineral density and assessment of treatment efficacy and adherence (especially during the use of bisphosphonates).

Key words: glucocorticoids, secondary osteoporosis, prevention, therapy.

УВОД

Глукокортикоиди (ГК) су посебно важна група лекова који се често користе у клиничкој пракси, пре свега због својих антиинфламаторних и имunosупресивних ефеката. Ови лекови су веома ефикасни у лечењу реуматоидног артритиса, системског лупуса еритематодеса, реуматске полимијалгије, инфламаторних болести црева, астме, као и код пацијената којима се врши трансплантација

органа¹⁻⁴. Најчешће се примењује орално или парентерално, али и интраартикуларно, интравитреално, у виду импланта или искључиво инхалационо у лечењу астме, или локално (масти, креме) за третман кожных обољења. Међутим, поред бројних индикација у клиничкој пракси ови лекови имају и значајна нежељена дејства, пре свега када је у питању њихова хронична, орална примена: секундарна остеопороза, хипертензија, инсулинска резистенција, јатрогени Кушингов синдром, повећан ризик од инфекција, миопатија, едеми, појава глаукома итд^{2,3}.

Глукокортикоиди су један од најчешћих и најзначајних узрочника секундарне остеопорозе и воде значајном повећању ризика за настанак вертебралних и невертебралних фрактура код пацијената. Хронична, континуирана примена ових лекова доводи до појаве фрактура код 30-50% пацијената, као и до значајног смањења квалитета живота^{5,6}. Сем тога, глукокортикоидима изазвана остеопороза (ГИОП) је један од значајних узрочника морбидитета и mortalитета.

ЕПИДЕМИЛОГИЈА

Литературни подаци показују да је више од 1% светске популације на континуираној оралној терапији овим лековима⁷. Више од 4,6% жена у постменопаузи користи глукокортикоиде оралним путем. Такође, њихова хронична употреба оралним путем повећава се са годинама старости пацијената, од 3% код популације старије од 50 година до 5,2% код људи старијих од 80 година⁸. Глукокортикоидна терапија доводи до оштећења коштаног метаболизма, смањења чврстине кости чиме се значајно повећава ризик за настанак прелома код пацијената. Механизми којима глукокортикоиди индукују GIOП су комплексни, али се могу поделити на две основне групе: њиховим директно дејство на коштаном ткиву, али и индиректно дејство на кости, ендокрини систем, метаболизам калцијума и мишићно ткиво⁹⁻¹¹.

Значајне промене у коштаном ткиву дешавају се током првих месеци од почетка њихове хроничне примене. Током првих шест месеци губитак минералне густине костију (МГК) је изузетно велики, и за трабекуларну кост износи 10-20%, док је за кортикалну кост мањи (2-3%). У даљем периоду овај губитак се смањује и одржава на релативно константном новоу за обе зоне (око 2% годишње)^{7,8}. Међутим, ове промене доводе и до повећања

ризика за настанак најпре вертебралних фрактура, а касније фрактура кука (главе бутне кости) и других невертебралних фрактура код пацијената.

Најзначајнији ризици за настанак фрактура код пацијената су доза и дужина терапије глукокортикоидима. Истраживања су показала да просечна дневна доза ГК има значајно већу предиктивну вредност него њихова кумулативна доза^{9,12}. Хронична примена преднизолонa код пацијента чак и у веома ниским дневним дозама од 2,5 mg повећава ризик за настанак фрактура, док три пута већа доза (која је слична нормалној ендогеној синтези глукокортикоида) повећава ризик чак пет пута. Данас у стручној литератури не постоји сагласност око дневне дозе ових лекова која представља граничну („cut-off“) вредност уз коју не долази до повећаног ризика за настанак фрактура код пацијената на хроничној терапији. Резултати мета анализе су показали да дневне дозе веће од 5mg преднизолонa или еквивалентних дневних доза других препарата доводе до смањења МГК и повећаног ризика од настанка фрактура⁹. Међутим, неколико рандомизираних, контролираних клиничких студија је показало да код пацијената који су били на хроничној ГК терапији, после једногодишњег праћења, постоји значајно повећан ризик од вертебралних фрактура упркос већим вредностима МГК у односу на контролну (без ГК терапије), што указује да ризик од пада може бити условљен и слабошћу мишића до које доводе ови лекови, као и променама у микроархитектури костију који се не могу детектовати мерењем минералне густине костију^{9,10}.

Резултати до данас спроведених многобројних клиничких студија јасно сугеришу да је ризик од фрактура повезан са дневном дозом ГК^{10,11}. Студије су показале значајно повећање релативног ризика (RR) за настанак вертебралних и фрактура кука са повећањем дневне дозе ГК. Пацијенти који узимају мање од 2,5mg преднизолонa дневно имају RR=1,55 за вертебралне фрактуре, уколико је распон дневне дозе 2,5-7,5mg ризик је значајно већи (RR=2,59), док је код пацијената са дневном дозом већом од 7,5mg RR=5,18⁸⁻¹⁰. Када је у питању релативни ризик за прелом кука, он се такође повећава са дневном дозом ГК и износи 0,99 (<2,5mg), 1,77 (2,5-7,5mg) и 2,27 (>7,5mg). Повећање ризика за настанак свих фрактура је највеће на почетку ГК третмана, при чему је највећи ризик за вертебралне фрактуре (RR=2,6), затим фрактура кука

(RR=1,61), невертебралне фрактуре (RR=1,33), а најмањи за фрактуру подлактице (RR=1,09)¹⁰. После повлачења глукокортикоида из терапије ризик за фрактуре се постепено смањује достижући претходан или сличан ниво, због чега се претпоставља да је овај процес делимично реверзибилан. Међутим, истраживања показују да пацијенти који узимају високе дозе ГК (дневна доза ≥ 15 mg или кумулативно излагање веће од 1g) достижу претходни ризик од фрактура тек након 15 месеци од повлачења лека из терапије^{13,14}. У прилог томе да не постоји безбедна доза ових лекова када је у питању ризик од настанка фрактура сугеришу докази да инхалационо и интраартикуларно примењени глукокортикоиди такође повећавају ризик за настанак фрактура, што води закључку да не постоји ни дневна доза, нити начин примене ових лекова који се могу сматрати безбедним. Ипак, већина међународних и националних водича за ГИОП, као и водич за Превенцију и лечење глукокортикоидима изазване остеопорозе у Србији, предлаже започињање лечења остеопорозе тек код дневне дозе преднизолонa веће од 5mg (или еквивалентне дозе другог кортикостероида)^{8,15}.

Иако је познато да системска, континуирана примена глукокортикоида дужа од две недеље може довести до претходно описаних нежељених дејстава ових лекова, већина студија је показала да је за настајање ГИОП потребно неколико месеци, односно најризицијнији су првих неколико месеци (три до шест месеци)^{10,11}. Овај период се подудара са појавом претходно описаних промена које се дешавају на нивоу коштаног ткива. У већини водича за ГИОП у различитим земљама (и у Србији) је описано да се превенција и терапија ГИОП-а треба спроводити код пацијената код којих су глукокортикоиди администрирани ≥ 3 месеца^{8,10,11}.

Поред дневне дозе и дужине терапије глукокортикоидима код пацијената са ГИОП веома је важно и основно обољење због кога је индикована употреба ових лекова, као и тежина односно стадијум самог обољења. Тако на пример, код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса бележи се присуство више цитокина, тумор некроза фактора алфа (TNF α) и интерлеукина (IL)-1, IL-6, IL-11, IL-17 који доводе до повећања експресије RANKL-а (лиганд рецептора активатора нуклеарног фактора капа Б), што даље води до повећања коштане ресорпције без обзира на примену глукокортикоида^{16,17}.

ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ

Иако је данас опште познато да су глукокортикоиди група лекова која се често користи у клиничкој пракси и која најчешће узрокује секундарну остеопорозу, велики број пацијената код којих се започиње њихова дужа и континуирана примена није на почетку терапије адекватно процењен, нити третиран у погледу превенције фрактура¹⁸. Такође, пацијенти на самом почетку лечења су већином ускраћени за адекватну информацију о дужини примене ових лекова као и њиховим могућим нежељеним дејствима, међу којима је и губитак коштане масе и повећан ризик за настанак фрактура. Подаци из литературе показују да чак 66% пацијената не добије информацију о могућности појаве ове врсте секундарне остеопорозе током њиховог третмана^{9,18}.

У свом систематском прегледу Rizzoli и Viver сугеришу да су превенција и лечење глукокортикоидима изазване остеопорозе још увек на незадовољавајућем нивоу, износећи податак да је само код 25% пацијената који су на хроничној терапији овим лековима извршен остеодензитометријски преглед или отпочет одговарајући третман за ГИОП². Иако су објављени многобројни међународни водичи (као што су IOF/ECTS International Osteoporosis Foundation – European Calcified Tissue Society, NOF National Osteoporosis Foundation, ACR American College of Rheumatology) као и национални водичи за лечење ГИОП-а у многим европским земљама, још увек не постоји њихова општа усаглашеност о следећем: када треба започети мере превенције и лечења (на почетку ГК третмана или после три месеца), која је минимална доза ових лекова код које треба спроводити мере превенције и лечења, код које узрасне доби (код деце и адолесцената или само код одраслих), које су граничне вредности Т скорa за примену фармаколошког третмана (-1 или -1,5 или мањи од -2,5) као и како користити FRAX калкулатор за процену ризика од фрактура код пацијената са ГИОП¹⁹⁻²¹.

Према националном водичу у Србији, превенцију ГИОП треба спровести код свих пацијената који узимају дневну дозу од 5mg или више, дуже од три месеца без обира да ли је урађен остеодензитометријски преглед, док се фармаколошка терапија примењује код пацијената чија је вредност Т скорa добијена DXA (двоенергетска X апсорпциометрија)

методом мања од -1,5. Такође, превенција и терапија код пацијената са глукокортикоидима изазваном остеопорозом се може започети код мушкараца и постменопаузалних жена (на основу резултата FRAX калкулатора)⁸:

- „старијих од 50 година који примају било коју дозу ГК и имају умерени или висок ризик од прелома,
- старијих од 50 година који примају ГК у дневној дози већој од 7,5mg са ниским ризиком од прелома,
- млађих од 50 година који већ имају прелом после мале трауме, а примају дневну дозу ГК већу од 5mg дуже од једног до три месеца, и
- жена млађих од 50 година са претходним преломом на малу трауму а примају дневну дозу ГК већу од 7,5mg дуже од три месеца.“

Без обзира на постојање разлика у поменутиим водичима, сви имају заједничке циљеве када су у питању мере превенције и лечење овог обољења. Примарни циљеви подразумевају очување и/или успоравање редукције МГК уз смањење ризика за настанак фрактура и повећање мишићне снаге, што би требало да води побољшању квалитета живота ових пацијената²¹⁻²³.

Код сваког пацијента који је на почетку хроничног третмана са глукокортикоидима треба имати индивидуални приступ, пружити информацију о могућој појави остеопорозе, пажљиво анализирати присуство и број главних клиничких фактора ризика за настанак фрактура (као и осталих добро познатих општих фактора ризика за остеопорозу), урадити остеодензитометријски преглед, основне лабораторијске и селективне биохемијске тестове (серумски калцијум и фосфор, паратиреоидни хормон, алкална фосфатаза у серуму, калциурија током 24 часа у урину као и мерење серумске концентрације 25, хидрокси витамина D)²². Такође, потребно је пацијентима дати детаљну информацију о превентивним мерама, као и о неопходности редовног праћења одређених параметара током примене ГК терапије (МГК, маркери коштаног метаболизма и ремоделовања) како би се правовремено поставила дијагноза уколико дође до развоја ове врсте остеопорозе^{7,10}.

НЕФАРМАКОЛОШКИ ТРЕТМАН

Опште мере

Опште мере је неопходно спроводити код свих пацијента који започињу и/или су на хроничној терапији глукокортикоидима ради превенције настанка ГИОП-а. Оне подразумевају^{18,23-25}:

- промену стила живота, односно смањење општих фактора ризика који су повезани са остеопорозом: престанак пушења, престанак/смањење конзумирања алкохола, смањење седентерног начина живота и одржавање нормалне телесне тежине;
- избегавање/смањење грешака приликом прописивања ових лекова од стране лекара: користити их само за праву индикацију, у најмањој дневној дози која је ефикасна, у најкраћем временском периоду и размотрити алтернативне путеве њихове примене, као и неопходан дозни режим. Када је могуће, треба користити стероид "sparing" имуносупресивне лекове, који смањују укупну кумулативну дозу глукокортикоида;
- спречавање падова пацијената, јер глукокортикоиди доводе до губитка мишићне масе и стероидне миопатије, што је посебно изражено код старијих пацијената, и коме додатно доприноси присуство деменције. Значајно место у смањењу ризика за пад имају едукациони програми, преуређење стана и животног окружења или корекција вида пацијената;
- добро избалансирана исхрана и вежбе за очување минералне коштане густине и чврстине костију, као и вежбе за јачање мишићне снаге и одржавање равнотеже које смањују ризик од пада и прелома.

Калцијум и витамин D

Добро изабалансирана исхрана која подразумева намирнице са високим садржајем калцијума, протеина и витамина D се препоручје свим пацијентима који започињу хроничну, континуирану примену глукокортикоида. Витамин D, поред своје улоге у повећању апсорпције и смањењу губитка калцијума као и смањењу нивоа паратиреоидног хормона, утиче и на повећање мишићне снаге чиме додатно доприноси смањењу ризика за настанак фрактура²⁶. Надокнада калцијума и витамина D је препоручена као неопходна у

превенцији ГИОП у свим међународним и националним водичима^{8,27-29}.

Препоручене дневне дозе калцијума код пацијената на континуираној терапији са ГК су у распону од 1000 до 1500mg, зависно од водича као и начина његове недокнаде (путем исхране или обавезном употребом суплемената)^{9,10,30}. Већина водича, укључујући и наш, износи препоруке да се надокнада калцијума врши кроз адекватну исхрану (а не суплементацијом) тако да дневна доза калцијума просечно износи 1000mg. Када се на овај начин не може остварити адекватан унос калцијума, онда се врши примена његових суплемената, у облику калцијум карбоната у дози од 1000mg⁸. Витамин D у комбинацији са калцијумом повећава минералну густину костију на лумбалном делу кичме и костима подлактице код 33% пацијената са ГИОП, што је потврђено на основу резултата две мета анализе^{2,26}. Такође, истраживања су показала да алфакалцидиол (синтетски аналог витамина D) доводи до повећања МГК у лумбалном делу кичме за 6,06% код пацијента са ГИОП у поређењу са плацебом^{9,11}.

Препоручене дневне дозе калцијума и синтетског аналога витамина D3, алфакалцидиола, према водичу за ГИОП у Србији су следеће⁸:

- 0,5µg алфакалцидиола и 1000mg калцијума у превенцији код пацијената на хроничној терапији глукокортикоидима код којих је МГК у физиолошким вредностима или на нивоу остеопеније (Т скор до -1,5) уз одсуство главних клиничких фактора ризика за фрактуру

1µg алфакалцидиола и 1000mg калцијума уз обавезну терапију бифосфонатима код пацијената на хроничној ГК терапији код којих је Т скор мањи од 1,5 уз присуство бар једног главног клиничког фактора ризика за настанак фрактура.

ФАРМАКОЛОШКИ ТРЕТМАН

Примена лекова односно фармаколошки третман за лечење глукокортикоидима изазване остеопорозе обухвата две главне групе лекова. Као прва линија терапије за превенцију и лечење ГИОП користе се бифосфонати из групе антиресорптивних лекова, док се за другу линију третмана препоручује терипаратид који има анаболички ефекат на кости (31).

Бифосфонати

Ова група лекова, као терапија првог избора за лечење ГИОП препоручена је од стране скоро свих међународних и националних водича, укључујући и водич у Србији^{8,19-21,27,28}. Бифосфонати доводе до стабилизације хидроксиапатита и спречавају ресорпцију кости. Успоравање коштане ресорпције и брзине коштаног ремоделовања доминантно се остварује њиховим инхибиторним ефектима на остеокласте¹⁰.

Сви лекови из ове групе користе се за лечење примарне остеопорозе код жена и мушкараца, док се за лечење секундарне остеопорозе изазване глукокортикоидима, код оба пола, користе се само три лека: алендронат, риседронат и золедронат³²⁻³⁴. Они су данас пропоручени од стране свих издатих водича за ГИОП, док поједини међународни водичи (IOF/ECTS и ACR) препоручују и употребу етидроната (није препоручен у Србији). Употреба ова три лека за лечење ГИОП, према нашем националном водичу је препоручена у лечењу и пременопаузалних жена, као и код деце и адолесцената, али само уколико изостане ефекат максимално препоручених доза калцијума и витамина Д или дође до појаве њихових нежељених дејстава⁸.

Алендронат је међу првим лековима из групе бифосфоната показао своју ефикасност у лечењу глукокортикоидима изазване остеопорозе. У две велике клиничке, дупло следе, рандомизирани, плацебо контролисане студије спроведене још током 2000. године алендронат је показао значајно повећање МГК на кичми и трохантеру, уз задржавање МГК на глави бутне кости код пацијената са ГИОП^{34,35}. Такође, овај лек доводи до редукције вертебралних и невертебралних фрактура за 50% код пацијената који су праћени током две године. У прилог овоме, указују и резултати мета анализе који показују да алендронат смањује ризик од вертебралних фрактура слично као код жена са постменопаузалном остеопорозом¹¹. Препоручена доза алендроната за лечење ГИОП је 10mg дневно или 70mg недељно орално код жена у постменопаузи и мушкараца који су на терапији са ГК и 35mg недељно код жена које су у репродуктивном периоду^{8,11}.

Превенција губитка минералне густине костију на лумбалном делу кичме, врату бутне кости и трохантеру код пацијената који су на терапији глукокортикоидима у рандомизираним клиничким студијама потврдила

је ефикасност риседроната у превенцији и лечењу ГИОП. Редукција вертебралних фрактура била је у распону 41-49%, док је за невертебралне износила 36%¹⁰. Додатном анализом (post hoc) спроведених студија показано је да риседронат редукује ризик за нове вертебралне фрактуре за чак 70% код пацијената¹¹. Препоручена доза за превенцију или лечење износи 5mg дневно или 35mg недељно оралним путем.

Током последњих неколико година спроведен је већи број клиничких студија које су поредиле ефикасност золедроната у односу на риседронат код пацијената са ГИОП у трајању од годину дана³⁶⁻³⁸. Сумирањем њихових резултата показано је да золедронат повећава МГК у лумбалном делу кичме и на куку више него риседронат, док није забележена значајна разлика у редукцији ризика од фрактура између ова два лека. Золедронат се примењује у виду споре интравенске инфузије, па је његова примена повезана са већим бројем нежељених дејстава код пацијената, као што су: артралгија, мијалгија или синдром сличан грипу³⁶. Америчка управа за храну и лекове издала је још 2001. године упозорење о нефротоксичним нежељеним дејствима код пацијената који користе золедронат. Препоручена доза у превенцији и лечењу је 5mg једном годишње као спора интравенска инфузија код пацијената са адекватном бубрежном функцијом⁸.

Литературни подаци сугеришу да је адхеренца пацијената током оралне примене бифосфоната, било у лечењу примарне или секундарне остеопорозе данас још увек изузетно ниска или незадовољавајућа³⁹. Током једногодишњег праћења пацијената који узимају бифосфонате орално забележена је њена вредност од само 40%, што значајно смањује ефикасност терапије¹⁰. Са друге стране, ниска адхеренца пацијената повећава ризик од хоспитализације (без обзира на узрок) за чак 37%^{40,41}. У циљу побољшања ефикасности терапије оралним бифосфонатима данас се препоручују едукативни програми, који на јасан и разумљив начин треба да објасне пацијентима потребу да редовно узимају лекове, као и могућа нежељена дејства терапије.

Терипаратид

Терипаратид је хумани рекомбинантни паратиреоидни хормон (ПТХ¹⁻³⁴) који једино има анаболички ефекат на кост. Пошто су у

патогенези ГИОП укључени процеси смањења диференцијације и матурације остеобласта, терипаратид свој позитиван анаболички ефекат остварује повећањем броја прекурсора остеобласта, доводи до њихове диференцијације у зреле ћелије и потпомаже њихово преживљавање што свеукупно доводи до повећаног формирања кости⁴². Поређењем ефикасности терипаратида и алендроната или риседроната код пацијената са ГИОП показано је да је терипаратид ефикаснији у погледу повећања МГК у лумбалном делу кичме и куку, и да доводи до већег смањења ризика од фрактура². Овај лек је одобрен од већине међународних водича као друга линија за третман ГИОП или код пацијената који имају висок ризик за настанак фрактура. Истраживања су такође показала да маркер коштаног формирања, проколаген типа 1 Н пропептид (P1NP) позитивно корелира са променама у густини кичмених пршљенова код пацијената који су на терапији терипаратидом². Препоручена доза овог лека за лечење ГИОП је 20µg sc. дневно, максимално током 18 месеци у Европи или 2 године у Америци¹¹. Пре увођења лека у терапију, неопходно је обавезно проверити серумски ниво калцијума, 25, хидрокси витамина D и ниво ПТХ-а. Такође, након три месеца од примене лека препоручује се мерење серумског нивоа P1NP-а².

По завршетку хроничне, оралне употребе глукокортикоида потребно је код сваког пацијента проценити ризик за настанак фрактура који се заснива на годинама старости, вредностима МГК-а и присуству већ постојећих фрактура. Терапија бифосфонатима може бити прекинута уколико су вредности минералне густине костију код пацијента сличне физиолошким вредностима или оним која су биле забележене пре увођења ГК терапије^{2,7,8}. Уколико пацијенти имају повећан ризик за настанак фрактура и после обуставе глукокортикоида, нефармаколошки и фармаколошки третман за ГИОП треба наставити^{2,34}.

ЗАКЉУЧАК

Глукокортикоидима изазвана остеопороза је данас добро познат клинички ентитет који у значајној мери доводи до повећања ризика за настанак фрактура код пацијената, а тиме и до повећања морталитета и морбидитета. Због тога при започињању оралне, хроничне примене ГК терапије лекар увек треба да мисли о могућности настанка остеопорозе, као и о

неоходности правовременог информисања пацијента о тој чињеници.

ГИОП је мултифакторијалне етиологије, али су смањење стварања кости и повећана порозност трабекуларне, а затим и кортикалне кости основни патогенетски процеси који могу довести до прелома. До повећања ризика за настанак фрактура (доминантно вертебралних, али и невертебралних) долази веома рано, током првих три до шест месеци од увођења ГК у терапију. Ризик је повезан са дневном (и кумулативном) дозом ГК, дужином терапије, као и самим обољењем због кога су ови лекови уведени у терапију. Неопходно је имати индивидуални приступ према сваком пацијенту, анализирати број и присуство главних клиничких фактора ризика за фрактуру, измерити минералну густину костију на почетку и током ГК третмана. У складу са резултатима ових анализа, потребно је правовремено започети превенцију или терапију ГИОП.

Превентивне мере треба применити код свих пацијената и оне обухватају опште мере и надокнаду калцијума и витамина D (или његових синтетских аналога). Прва линија терапије подразумева примену једног од три лека из групе бифосфоната (алендронат, риседронат и золедронат) који имају антиресорптивна својства на кост. Уколико су они неефикасни или пацијенти имају висок ризик за настанак фрактура, потребно је увести терипаратид који има анаболичке ефекте на кости.

Током спровођења превенције и терапије за ГИОП неопходан је рутински мониторинг ових пацијената, како у смислу редовне контроле МГК-а тако и у процени ефикасности терапије ГИОП-а и адхеренце пацијената, посебно током примене бифосфоната. Антиресорптивну терапију треба обуставити по престанку примене глукокортикоида, сем код пацијената који имају и даље повећан ризик за настанак фрактура.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krasselt M, Baerwald C. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016; 141(5): 352-57.
2. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(2): 98-109.
3. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015; 1(1): e000014.

4. Frenkel B, White W, Tuckermann J. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 872: 179-215.
5. Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract.* 2013; 19(1): 120-28.
6. Hant FN, Bolster MB. Drugs that may harm bone: Mitigating the risk. *Cleve Clin J Med.* 2016; 83(4): 281-88.
7. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2012; 91(4): 225-43.
8. Radna grupa za izradu vodiča. Prevencija i terapija glikokortikoidima izazvane osteoporoze: vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Udruženje reumatologa Srbije, 2013.
9. Kenanidis E, Potoupnis ME, Kakoulidis P, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis: clinical data in relation to disease demographics, bone mineral density and fracture risk. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(7): 1035-053.
10. Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(2): 185-97.
11. Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016; 42(1): 177-89.
12. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int.* 2016; 27(5): 1709-718.
13. Stojanovic S. Prevencija faktora rizika za frakturu u GIOP-u. *Acta Rheum Belgrad.* 2013; 43(1): 28-30.
14. Tracey G, Ahmed T. Assessment and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Prescriber.* 2015; 26 (22): 31-35.
15. Venuturupalli SR, Sacks W. Review of new guidelines for the management of glucocorticoid induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2013; 11(4): 357-64.
16. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(3): R131-51.
17. Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2012; 23(2): 581-87.
18. Tory HO, Solomon DH, Desai SP. Analysis of quality improvement efforts in preventing glucocorticoid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 44(5): 483-88.
19. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013; 8: 136.
20. National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Available at: <http://www.nof.org/> (Poslednji put posećeno: 27.01.2018.).
21. Deal CL. Recent recommendations on steroid-induced osteoporosis: more targeted, but more complicated. *Cleve Clin J Med.* 2013; 80(2): 117-25.
22. Warriner AH, Outman RC, Allison JJ, et al. An Internet-based Controlled Trial Aimed to Improve Osteoporosis Prevention among Chronic Glucocorticoid Users. *J Rheumatol.* 2015; 42(8): 1478-483.
23. Trijau S, de Lamotte G, Pradel V, et al. Osteoporosis prevention among chronic glucocorticoid users: results from a public health insurance database. *RMD Open.* 2016; 2(2): e000249.
24. Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013; 24(7): 1937-950.
25. El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, Dargent-Molina P. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013; 347: f6234.
26. Mazziotti G, Formenti AM, Adler RA, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines. *Endocrine.* 2016; 54(3): 603-11.
27. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23(9): 2257-276.
28. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017; 12(1): 43.
29. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. En nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp.* 2015; 215(9): 515-26.
30. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ.* 2015; 351: h4580.
31. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76(1): 1-9.
32. Lems WF, Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine.* 2015; 49(3): 628-34.
33. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016; 27(6): 1989-998.
34. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 10: CD001347.
35. Kan SL, Yuan ZF, Li Y, et al. Alendronate prevents glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(25): e3990.
36. Roux C, Reid DM, Devogelaer JP, et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-

-
- induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23(3):1083-90.
37. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone.* 2012; 50(1): 289-95.
38. Devogelaer JP, Sambrook P, Reid DM, et al. Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(6):1058-069.
39. Wade SW, Curtis JR, Yu J, et al. Medication adherence and fracture risk among patients on bisphosphonate therapy in a large United States health plan. *Bone.* 2012; 50(4): 870-75.
40. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013; 8: 136.
41. Albaum JM, Youn S, Levesque LE, Gershon AS, Cadarette SM. Osteoporosis management among chronic glucocorticoid users: a systematic review. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2014; 21(3): e486-504.
42. Seno T, Yamamoto A, Kukida Y, et al. Once-weekly teriparatide improves glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with inadequate response to bisphosphonates. *Springerplus.* 2016; 5(1): 1056.