

Pregled literature

Osteoporoza prouzrokovana lekovima

Vojkan Nestorović¹, Julijana Rašić², Snežana Janićijević Hudomal²,
Mirjana Mirić³

¹Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

²Institut za farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

³Institut za patofiziologiju, Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

Kratak sadržaj

Sve je veći broj istraživanja koja otkrivaju da mnogi lekovi ispoljavaju neželjene efekte na mineralnu gustinu i strukturu koštanog tkiva. Brojne studije su pokazale da neki lekovi mogu biti „štetni za kost“ kao što su: glukokortikoidi, hormoni štitaste žlezde, antiepileptici, antidepresivi, aromatični inhibitori, gonadotropin oslobađajući agensi, kontraceptivi, antiretrovirusni lekovi, diuretici Henleove petlje, inhibitori protonske pumpe (IPP) i drugi. Uravnoteženi balans u primeni lekova za vreme dugotrajne terapije izazovan je i zahtevan posao lekara u primarnoj i sekundarnoj praksi i zavisi od njihove upućenosti o odnosu između koristi i štetnosti primenjenih medikamenata. Određivanje statusa skeleta pacijenta pre započinjanja terapije nekim od tzv. "lekova štetnih za kost", veoma je važno i omogućava individualan pristup u terapiji.

Ključne reči: osteoporoza, dugotrajna medikacija, "lekovi štetni za kost"

Uvod

Kost čini osnovnu potporu ljudskom telu i za održavanje njene homeostaze mora postojati ravnoteža između stvaranja i razgradnje koštanog tkiva. Gustina i mikroarhitektonska struktura kostiju se tokom života menjaju i zavise od mnogih faktora. Poznato je da se svakih osam do deset godina koštano tkivo čitavog skeleta fiziološki zameni.

Osteoporoza predstavlja sistemski poremećaj skeleta nastao

kao posledica gubitka koštane mase [1] i mikroarhitekture kostiju, čije su najteže komplikacije prelomi. Ona je zapravo posledica disbalansa u remodelovanju kosti na račun pojačanih kataboličkih procesa (pojačana funkcija osteoklasta, a smanjena osteoblasta). Uobičajeno je da se mineralna gustina kostiju određuje dvostrukim rentgen-apsorpcionim (DXA) osteodenzimetrima pri čemu je bitno odrediti i broj odstupanja (SD) od srednjih vrednosti (DXA T-score), naročito za mlađe

Adresa autora:
Prof. dr Snežana Janićijević Hudomal
Bulevar umetnosti 15/12
11070 Novi Beograd
shudomal@yahoo.com

pacijente. Prema svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), osteoporoza se definiše kada je DXA T-score $\leq -2,5$, a osteopenia kada je $> -2,5$ ali $< -1,0$ [2].

Danas se posebno posvećuje pažnja prevenciji i lečenju osteoporoze, ali se ponekad premalo rasmišlja o upotrebi lekova koji mogu doprineti njenom razvoju. SZO upozorava da svaka treća žena u svetu i svaki šesti muškarac imaju osteoporozu posle šezdesete godine života. Smanjenje koštane mase i poremećaj njene strukture, usled demineralizacije, čini da kost gubi elastičnost i čvrstoću, što povećava i rizik od preloma (najčešće kuk, kičma i podlaktica) čak i pri dejstvu minimalne traume [3]. Ukoliko se ova tendencija nastavi, u svetu će za dve decenije biti čak 8 miliona preloma kuka.

Kod žena je osteoporoza povezana sa gubitkom estrogena u menopauzi (životni vek osteoklasta se produžava), a kod muškaraca pre 75. godine života nastaje retko. Gubitak koštane mase najveći je u početku prelaznog doba i iznosi 5% gubitka gustine godišnje. Visok rizik za nastanak osteoporoze nose mnogi predilekcionni faktori, način života i brojne bolesti [3–5] kao što su:

- atrofija nadbubrežnih žlezdi, Addison-ova bolest, Cushing-ova bolest,
- akromegalija, hiperparatireoidizam, hipofosfatazija,
- primarni i sekundarni hipogonadizam, amenoreja, oligoamenoreja, endometriozna,
- ankilozni spondilitis, reumatoidni artritis,
- Osteogenesis imperfecta,
- hronična opstruktivna bolest pluća, sarkoidoza,
- insulin zavisni dijabetes, idiopatska skolioza,
- multipla skleroza i neurološki poremećaji,
- digestivni poremećaji i parenteralna ishrana,
- gastrektomija i malapsorpcioni sindrom,
- tireotoksikoza, perniciozna anemija, talasemija,
- primarna bilijarna ciroza

Dugotrajna terapija određenim lekovima takođe može doprineti razvoju ili pogoršanju već postojeće osteoporoze. Poznato je da glukokortikoidi, hormoni štitaste žlezde i antiepileptici mogu izazvati osteoporozu, ali novija istraživanja ukazuju na to da i drugi lekovi, ne-

Tabela 1. Lekovi koji smanjuju mineralnu gustinu kostiju

Lek	Stvaranje kosti	Razlaganje kosti
Glukokortikoidi	smanjuju	povećavaju
Medroksiprogesteron acetat	smanjuje	povećava
Heparin	smanjuje	povećava
Tiazolidindioni	smanjuju	nemaju efekta
Aromatični inhibitori	povećavaju	povećavaju
Antiretrovirusni lekovi	povećavaju	povećavaju
Diuretici Henleove petlje	povećavaju	povećavaju
Inhibitori protonske pumpe	povećavaju	povećavaju

očekivano, poput inhibitora protonske pumpe, antivirusnih lekova, diuretika, antidepresora i dr. mogu smanjiti gustinu i narušiti strukturu kostiju [4–6].

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su steroidni hormoni kore nadbubrega koji imaju značajnu ulogu u različitim metaboličkim i imunološkim funkcijama organizma [7]. Gubitak koštane mase jedno je od neželjenih dejstava ovih lekova, čak i kada se primenjuju u malim dozama [4-6,8]. Ovo zaslužuje posebnu pažnju u svetlu podataka da se oni danas često propisuju u terapiji [7]. Efekat glukokortikoida na kosti ogleda se u njihovoj inhibiciji funkcije osteoblasta, što dovodi do smanjivanja koštane mase. Smatra se takođe da i negenskim mehanizmima glukokortikoidi mogu učestvovati u patogenezi osteoporoze [8]. Kost gubi gustinu u prva tri meseca terapije glukokortikoidima, a značajno propada u prvih 6 meseci terapije [2,9]. Gubitak gustine posebno je izražen u kostima koje imaju trabekularnu građu, kao što su kičmeni pršljenovi, i zavisi od: doze i dužine primene ovih lekova, ali i uzrasta, pola, načina života i početnog statusa skeleta pacijenta. Pacijenti lečeni glukokortikoidima u dozi od 5 mg dnevno tokom 3 meseca svrstani su u kategoriju visokog rizika a oni sa dozom od 7,5 mg dnevno i više tokom šest meseci u kategoriju ekstremno visokog rizika [2]. Povećanje rizika od fraktura kostiju kod pacijenata koji su na terapiji ovim lekovima može biti nezavisno od

promene gustine mineralne strukture kostiju. To se objašnjava time da apoptoza osteocita brzo dovodi do slabljenja strukture kosti, što povećava rizik od preloma [9,10].

Visoke doze egzogeno unetih glukokortikoida dovode i do netraumatskih osteonekrotičnih promena u glavi butne kosti [11,12]. Glukokortikoidi utiču na metabolizam osteoblasta, osteoklasta, koštanu srž stromalnih ćelija i adipocita. Oni smanjuju osteoplastne formacije, što dovodi do osteonekroze glave butne kosti [13]. Osteonekroza izazvana glukokortikoidima kod dece lečene od akutne limfoblastne leukemije upućuje na korelaciju niskih vrednosti albumina i povišenih vrednosti holesterola sa diferencijacijom osteoblasta, osteonekrotičnim promenama i niskim klirensom deksametazona [12]. Glukokortikoidi utiču na diferencijaciju matičnih stem ćelija, aktivirajući ili inhibišući regulaciju osteogeneze i adipogeneze. Oni povećavaju broj adipocita koji nastaju iz stem ćelija, ali očigledno smanjuju i broj osteoblasta [13], tako da se u međuvremenu aktiviraju i osteoklasti, te sve ovo zajedno vodi ka osteonekrozi glave femura. Istrživanja nivoa osteoprotegerina (OPG) i receptor aktivatora NF-kappaB ligand (RANKL) mRNAs u koštanom tkivu glave femura [11], kod pacijenata lečenih glukokortikoidima, pokazala su da postoji veza između osteonekroze glave butne kosti i nivoa osteoprotegerina i receptor aktivatora NF-kappaB ligand (RANKL) [11,12]. Adipociti koštane srži podstiču receptorske aktivatore receptor NFκ-B ligand (RANKL) i potpomažu diferencijaciju osteoklasta.

Jedan od mehanizama nastanka osteonekroze glave femura u toku lečenja deksametazonom, dovodi se u vezu i sa povećanjem aktivnosti plazminogen aktivator inhibitora -1 (PAI-1). PAI-1 je jedan od adipokina koji sekretuju adipociti, a vezuje se za tkivno tipski plazminogen aktivator (t-PA), sprečava fibrinolizu, te se dovodi u vezu sa hiperkoagulacijom i trombozom, odnosno osteonekrozom glave femura. Kod pacijenata sa osteonekrozom glave femura izazvane glukokortikoidima nađen je povećan nivo PAI-1 u krvnom serumu. Deksametazon povećava sekreciju PAI-1 iz adipocita koštane srži [14].

Zanimljivo je da je pokazano da statini smanjuju nivo PAI-1[14,15], te neka klinička ispitivanja i eksperimentalni radovi na

životinjama ukazuju na potencijalni značaj statina, (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzima A (HMG-CoA) reduktaza inhibitora) u prevenciji koštanog tkiva u toku terapije glukokortikoidima [15-18]. Statini imaju dvojako dejstvo, snižavaju nivo lipida i preventivno deluje na osteonekrozu glave femura prouzrokovanu steroidnim hormonima [16]. Eksperimenti na pacovima pokazali su preventivno delovanje statina na gubitak mineralne gustine mandibule i femura u toku indukovanog adjuvantnog artritisa [17]. Lipidna hipoteza o osteoporozi razmatra ulogu oksidisanih lipida kao jednog od faktora osteonekroze. S druge strane, statini imaju anabolični efekat na kost koji je nezavisan od njihovog delovanja na lipide. Epidemiološka istraživanja su pokazala da postoji smanjen rizik za frakturu kostiju za 30 do 40 % kod osoba koje uzimaju statine u odnosu na one koje ne uzimaju, ali ostaje da se rezultati provere u budućnosti jer je studija obuhvatila preterano heterogene grupe u ispitivanju [18]. Ispitivanja humanih osteoblasta (uzetih od osteoartritičnih pacijenata) in vitro, kultivisanih sa rosuvastatinom i citokinima IL-1β i IL-6, pokazala su da statini inhibišu interleukin-6 (IL-6). Zna se da IL-6 produkuje osteoblasti, a da on snažno stimuliše aktivaciju osteoklasta, te igra ulogu u normalnom metabolizmu koštanog tkiva - resorpciji kosti, a i u posmenopauznoj inflamatornoj osteoporozi [19]. Znači statini bi možda mogli posredno uticati na metabolizam kosti, ali o njihovoj eventualnoj preporuci za prevenciju osteoporoze za sada se ne može govoriti.

Najbolja prevencija u toku tretmana glukokortikoidima, pored svakodnevne primene suplemenata (vitamin D i kalcijum karbonat ili kalcijum citrata), svakako je primena bifosfonata uz obaveznu kategorizaciju pacijenata (pol, dob, maseni indeks, vrsta glukokortikoida i sklonost prelomima). Aldronat se u nekim istrživanjima pokazao efikasnijim u odnosu na alfakalcidol (iako generalno nema favorita) u prevenciji osteoporoze nastale kod pacijenata koji su na početku dnevno lečeni sa 7,5 i više miligrama glukokortikoida tokom 3 do 6 meseci i duže i kod pacijenata koji su na terapiji tokom 1-2 godine nakon transplantacije organa. Za visoko rizične pacijente za osteoporozu, preporučuju se obavezno oralni bifosfonati (aledronat 70 mg nedeljno, ili ibandronat 150 mg mesečno) ili parenteralni bifosfonati

(zoledronik 5mg godišnje) ili rekombinantni PTH. Uz bifosfonate, kalcijum i vitamin D-3 [2,9,19-21] i suplementi koji sadrže karotenoide (β -kriptoksantin) takođe doprinose održavanju homeostaze kostiju i smanjenju gubitka koštane mase [22].

Medroksiprogesteron acetat

Ovaj lek se primenjuje u lečenju karcinoma dojke i endometrijuma, za lečenje hormonskih poremećaja i kao kontraceptivno sredstvo, u obliku depo injekcije svaka 3 meseca. Duža primena mogla bi biti povezana sa smanjenjem nivoa estrogena i gubitkom koštane mase kuka i kičme [4,5]. Merenje koštane gustine svakih 6 meseci kod žena starosti 14-30 godina koje su uzimale 12-24 meseci etinil-estradiol bilo kontinuirano ili u diskontinuitetu, pokazalo je povezanost ovih lekova i smanjenja gustine skeleta. Zbog toga se ženama koje uzimaju ove preparate preporučuje kao preventiva dovoljan dnevni unos kalcijuma i vitamina D i adekvatne fizičke vežbe [4,5,23].

GnRH agonisti

Gonadotropin oslobađajući agonisti deluju na hipofiznu žlezdu inhibišući stvaranje seksualnih steroidnih hormona u reproduktivnim organima. Često se koriste u terapiji endometrioze i kancera prostate. Posledica primene ovih lekova mogao bi biti gubitak koštane mase i veliki rizik od preloma kostiju [4,23], pa se preporučuje da se kod ovih pacijenata prati mineralna gustina kostiju i preporučuju se suplementi [4,5,24].

Aromatični inhibitori

Aromatični inhibitori su važan dodatak endokrinoj terapiji za lečenje estrogen - receptor pozitivnog raka dojki [4,5,25]. Oni su inhibitori citohrom P450 CYP-19 enzima, koji konvertuju androgene u estrogene. Deficit estrogena kao što je poznato dovodi do razvoja osteoporoze. Estrogeni sprečavaju resorpciju kostiju povećavajući apoptozu osteoklasta i smanjujući njihovu aktivnost. Oni takođe smanjuju apoptozu osteoblasta, a povećavaju njihovu dife-

rencijaciju. Žene koje su lečene samo jednim od tri aromatična inhibitora (anastrozol, letrozol, eksemestan), a ne kombinovanom terapijom (tamoksifen+Ar.Inh) imale su još veći rizik od gubitka koštane mase. Ovim pacijentkinjama se preventivno preporučuje tretman oralnim bifosfonatima (rizedronat i ibandronat) ili intravenski zoledroničnom kiselinom [4,5,26-28], uz izbegavanje alkohola, kafe i uvođenje aktivnih fizičkih vežbi i suplementacije kalcijumom i vitaminom D.

Tireoidni hormoni

Tireoidni hormoni su preparati koji se često propisuju, a da se ne kontroliše njihov uticaj na povećanje rizika od preloma i razvoj osteoporoze, naročito kod starijih pacijenata. Endogeni i egzogeno uneti tireoidni hormone (primene supresivnih doza tiroksina kod postmenopausalnih žena i pacijenata sa malim pikom koštane gustine ili nelečena tireotoksikoza) utiču na resorpciju i strukturu koštanog tkiva, smanjuju njenu gustinu i povećavaju sklonost ka prelomima podlaktice i kuka [29-31]. Upoređivane su izmerene koncentracije tireoidnih hormona [slobodnog T(4) (fT4) (pm/L), slobodnog T(3) (fT3) (pm/L), TSH (mj/L)] i promene u mineralnoj gustini kostiju u odnosu na lokalizaciju preloma (kičma, kuk, nevertebralno). Ustanovljene su fiziološke varijacije (eutireoidni status), koje su u vezi sa mineralnom gustinom kostiju i nevertebralnim frakturama. Povećane vrednosti T4 i T3 koreliraju sa smanjenom gustinom u kuku, a visok (fT4) sa povećanjem gubitka mineralne gustine u kuku [32]. Tiroksitoksikoza može remodelovati kost i jedan je od rizika za osteoporozu. Metabolički efekti tiroksina nisu još potpuno jasno definisani iako su promene dokazane in vivo i in vitro. Lečenje tireotoksikoze svakako značajno doprinosi smanjivanju rizika od osteoporoze i fraktura [31,32].

Tiazolidindioni

Tiazolidindioni (rizoglitazon, pioglitazon) su lekovi koji povećavaju osetljivost insulina, smanjujući nivo glukoze u krvi. Sintetski su agonisti peroksizoma proliferirajućeg gama receptora (PPAR γ), faktora jedarske transkrip-

cije, koji se nalazi i u ćelijama koštane srži, osteoblastima i osteoklastima. Tiazolidindioni inhibišu diferencijaciju osteoblasta i podstiču diferencijaciju osteoklasta. Oni mogu aktivirati PPAR γ i van koštanog tkiva, kao na primer u hipotalamus-hipofiznoj žlezdi (HPG), indirektno utičući na gustinu kosti. I posrednim mehanizmima podstiču masno tkivo na produkciju adipocitokina i metabolizam kosti. Njihov negativan efekat na kosti zapažen je u studijama naročito kod muškaraca, koji su istovremeno uzimali i diuretike Henleove petlje kao i kod žena u menopauzi [4,5,33,34].

Antiepileptici

Antiepileptici, u zavisnosti kojoj generaciji lekova pripadaju, imaju varijabilne efekte na mineralnu gustinu kostiju i rizik od preloma. Osnovni mehanizam kojim narušavaju gustinu kosti jeste indukcijom (8-35%) mikrozomalnih enzima u jetri, posebno CYP24A1, dovodeći do konverzije vitamina-D u njegov neaktivni oblik. Ovi lekovi na sličan način menjaju i metabolizam seksualnih hormona i vode u hipogonadizam koji ima za posledicu smanjenje mineralne gustine kostiju i povećan rizik za prelome [35,36]. Neki od starijih antiepileptika kao što je fenitoin imaju i direktno dejstvo na koštanu masu, inhibišu apsorpciju kalcijuma i inhibišu proliferaciju osteoblasta, kao i karbamazepin i okskarbazepin koji takođe inhibišu proliferaciju osteoblasta [36]. Podaci za valproat nisu validni jer je rizik od osteoporoze praćen samo u nekoliko studija koje su dale kontradiktorne rezultate.

Gubitak gustine kostiju na godišnjem nivou kod starijih pacijentkinja koje su na stalnoj terapiji ovim antiepilepticima iznosi oko 1,16 % u odnosu na 0,8% kod povremeno tretiranih i 0,7% kod netretiranih osoba, pri čemu su promene u mineralnoj gustini više izražene u kuku nego u kičmi, a sklonost ka prelomima najveća u kičmi (6,2%), zatim kuku (5,3%) pa tek onda u podlaktici (1,7%). Podaci o drugim antiepilepticima za sada ne postoje, verovatno zbog malog broja pacijenata koji ih koriste, ali je sklonost ka osteoporozi veća kod pacijenata sa politerapijom nego monoterapijom [37].

Kako se radi o dugotrajnoj hroničnoj terapiji ovim lekovima veoma je bitno ispratiti profil pacijenata i otkloniti sve moguće dodatne

faktore koji mogu uticati na promenu građe kostiju. Prevencija i tretman ovih pacijenata ogleđa se u stalnoj proveru nivoa 25(OH)D - vitamina i ukoliko postoji deficit, trebalo bi ga nadoknaditi sa 2000 - 4000 IJ dnevno. Ovi bolesnici su često premalo izloženi suncu i imaju poremećaj metabolizma holesterola pa i u tom smislu treba dati preporuke.

Antidepresivi

Rizik od fraktura koji nosi terapija anti-depresivima nije samo promena u ponašanju pacijenata, koji su često zbunjeni, imaju vrtoglavice, ortostatsku hipotenziju, ataksiju i slične neželjene efekte; već su primećeni i direktni negativni efekti selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) na gustinu i fragilnost kostiju. Funkcionalni serotoninški receptori 5-hidroksitriptamin (5HT) i transporteri (5HTT) identifikovani su u osteoblastima, osteoklastima i osteocitima, te se pretpostavlja da imaju neuroendokrinu ulogu u metabolizmu kosti [38]. Istraživanja na životinjama su pokazala da kosti životinja koje imaju poremećaj u genetski determinisanom transportu serotonina imaju smanjenu mineralnu gustinu, a in vitro je pokazano da jedan od serotoninških inhibitora koji se često propisuje - *fluoksetin* smanjuje osteoblastne formacije, a diferencijuje osteoklaste. Poznato je da se u SAD-u u odnosu na sve ostale antidepresive, propisuje oko 62,2% selektivnih serotoninških inhibitora (SSRI), te da oni mogu uticati na gustinu kostiju kod osoba starijih od 65 godina i povećati rizik za prelom kuka. Diem i saradnici [39] ukazuju da je gubitak koštane gustine 1,6 puta veći kod pacijenata na terapiji antidepresivima u odnosu na pacijente koji nisu koristili ove lekove. U kategoriji i starijih žena i mlađe populacije, pokazana je uzročna veza između serotoninergičnih antidepresiva i smanjene gustine kostiju kao i povećanog rizika od preloma kuka i butne kosti. Kod mlađih pacijenata ova veza je bila jača, ukoliko je doza lekova bila veća, a pacijenti imali više godina. Kod starijih pacijenata muške populacije promene su bile više izražene u kičmi (5,9%) i kuku (3,9%) u odnosu na netretirane pacijente [4,5,39]. Neke od studija pokazuju da je rizik od preloma uopšte za 60% veći kod pacijenata koji su na antidepresivnoj terapiji od onih koji

to nisu i da je rizik od preloma kod pacijenata koji se leče serotoninergičkim inhibitorima (SSRI) za 35% veći nego kod pacijenata koji su na terapiji ostalim antidepresivima [39], u dozama koje se koriste za lečenje depresije [40]. Nedvosmislena povezanost depresije, antidepresiva i preloma [40] ukazuje na najveći rizik u početnom stadijumu lečenja depresije sa pikom u prvom mesecu za triciklične i osmom mesecu za SSRI antidepresive. Analizirajući 19 objavljenih studija, jedan pregledni članak i jednu meta analizu, Sansone sugerše da antidepresivi imaju negativne efekte na kost, delimično smanjujući gustinu ili povećavajući rizik od preloma, te da bi serotonin mogao imati važnu regulatornu ulogu u modelovanju kosti [41]. Wu i saradnici [42] su na osnovu meta analize 13 kvalifikovanih kohortnih i case-control studija takođe sugerisali da postoji značajno povećanje rizika od preloma kod pacijenata koji su na terapiji SSRI antidepresivima.

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina se često propisuju za brojne kliničke indikacije, a na osnovu dosadašnjih istraživanja mogli bi u budućnosti doći na listu rizik faktora za osteoporozu. Ne postoji zvanična preporuka za prevenciju osteoporoze kod ovih pacijenata, ali svakako bi trebalo napraviti pravi izbor odgovarajuće grupe lekova u lečenju depresije u odnosu na starost, početni status skeleta pacijenta, a naročito kod osoba koje već imaju osteoporozu, ili su već imale osteoporotične frakture, ili imaju druge poznate faktore rizika [42,43].

Antipsihotici

Primarni psihički poremećaji dijagnostikuju se u mladom životnom dobu, pa ovi pacijenti uzimaju terapiju čitav život. Zbog dugotrajne upotrebe, antipsihotici mogu značajno uticati na metabolizam kosti. Antipsihotici prve generacije se vezuju za dopaminske receptore D-2 u mozgu. Blokada dopaminskih receptora u hipotalamičko-pituitarnoj osi dovodi do hiperprolaktinemija, što pri dužoj primeni dovodi do značajnog pada estrogena i testosterona, odnosno hipogonadizma. Posledica toga je slabija sinteza D-vitamina i snižena intestinalna apsorpcija kalcijuma, što dovodi do smanjenja mineralne gustine kostiju [44].

Brojna istraživanja na pacijentima različitog

uzrasta i pola, koji su bili na terapiji antipsihoticima koji izazivaju sekreciju prolaktina, pokazala su smanjenje mineralne gustine kostiju, naročito u grupi premenopauzalnih žena u odnosu na one koje su primale preparate koji neizazivaju sekreciju prolaktina. Promene su zabeležene u oba pola i u mlađem i starijem uzrastu [45].

Diuretici

Diuretici Henlove petlje su lekovi koji su našli svoje mesto u brojnim indikacijama, široko se propisuju u populaciji, ali se takođe dovode u vezu sa gubitkom koštane mase i povećanim rizikom od frakture kuka [46]. Poznato je da diuretici Henleove petlje inhibišu Na-K transport u ushodnom kraku Henleove petlje i istovremeno povećavaju renalnu ekskreciju kalcijuma. Međutim pretpostavlja se da je gubitak kosti minimalan jer furosemid podiže nivo parathormona i 1,25-OH - vitamina, te subsekventno povećava apsorpciju kalcijuma u crevima. Mali broj studija se bavio proučavanjem uticaja diuretika na gustinu koštane mase i rizika od preloma i to uglavnom u kategoriji postmenopauzalnih žena. Ukazuju, ipak, na promenu u kvalitetu koštanog tkiva, u smislu smanjenja mineralne gustine kostiju, za 2-5% (od studije do studije različiti podaci), te da postoji povećan rizik od preloma kuka [47].

Dok se ne dobiju zvanične preporuke za lečenje ovih pacijenata, trebalo bi da se posebno rizične kategorije ovih bolesnika prate i kada je to moguće da se ovi diuretici zamene diureticima koji čuvaju kalcijum, što se pre svega odnosi na antagoniste aldosterona (spirinolaktin), blokatore Na kanala u tubulima (amilorid i triamteren) kao i diuretike koji štede kalijum (tiazidni diuretici) [48].

Inhibitori protonske pumpe

Inhibitori protonske pumpe (IPP) neopravdano se često i naširoko propisuju više u sekundarnoj nego primarnoj zdravstvenoj zaštiti, pri čemu lekari ne vode računa o smanjenoj resorpciji gvožđa, vitamina B-12 i kalcijuma za vreme ove terapije, a još manje o neophodnim suplementima. Različite studije dovode ih i u značajnu vezu sa promenama na kostima u

smislu smanjenja mineralne gustine i sklonosti ka prelomu kičmenih pršljenova i kuka [49,50]. Iako neka istraživanja pokazuju da omeprazol dat u visokim dozama stupa u reakciju sa vakuolisanim adenozintrifosfatom u osteoklastima, (in vitro), sugerirajući antiresorptivni efekat na kostima, jasno je da želudačna kiselina ima značajnu ulogu u resorpciji kalcijuma (kalcijum karbonata). Ne postoje još uvek valjane studije koje su se bavile merenjem količine resorbovanog kalcijuma za vreme terapije IPP, ali je ona svakako smanjena. Kontrolisane studije ukazuju na značaj mesnog obroka za resorpciju kalcijuma u toku primene IPP i suplementa u obliku kalcijumcitrate, a po potrebi preporučuje se i standardna terapija za osteoporozu [51].

Antiretrovirusni lekovi

Antivirusni lekovi postali su svakodnevnicom poslednjih decenija, a naročito od uvođenja u terapiju novih lekova protiv AIDSa. Svakodnevno povećanje broja osoba sa HIV infekcijama (imunodeficientnim sindromom), otvorio je i pitanje dugotrajnog i kontinuiranog lečenja antivirusnim lekovima. Antiretrovirusni lekovi (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze) su danas naročito efikasni, jer onemogućavaju dalju produkciju virusa, međutim i oni se mogu svrstati u kategoriju lekova loših za kosti, jer utiču na promene u gustini i kvalitetu koštanog matriksa.

Nekoliko velikih studija ukazalo je na rani rapidni gubitak koštane mase, koji se dešava unutar 6 meseci od početka antiretrovirusne terapije (ART). U prve 2 godine nezavisno od vrste kombinovane terapije dolazi do smanjenja koštane mase za 6 %. Osteopenija, osteoporozu, osteomalacija i povećan rizik od preloma prijavljuju se kao značajna neželjena dejstva antiretrovirusnih lekova [52].

Mehanizam kojim antivirusni lekovi izazivaju promene u kostima su višestruki i nisu potpuno jasni, ali jedan deo odnosi se direktno na osteoblaste i osteoklaste, povećan katabolizam D vitamina i oštećenje mitohondrija. Interesantno je da oštećenje mitohondrija može dovesti do proksimalne renalne tubulopatije. Zaista, 1,6% do 22% pacijenata tretiranih tenofovirom ima fosfatemiju i manjak 1-dehidroksilovanog vitamina D u proksimalnom renalnom tubulu, što vodi u osteomalaciju praćenu višestrukim

frakturama, koštani bol i mišićnu slabost. Zbog velikog rizika za osteoporozu kod ovako ART tretiranih HIV pozitivnih pacijenata (tenofovir, etavirenc), moraju se isključiti i svi sekundarni uzroci osteoporoze: hipovitaminoza D, hiperparatireoidizam, hipertireoidizam, malapsorpcija, hipogonadizam, amenoreja, dijabetes, hronična oboljenja jetre, a istovremeno uraditi radiografija lumbalnog i torakalnog dela kičme [53].

Postoje jasne preporuke kako da se uticaj antiretrovirusnih lekova na razvoj osteoporoze smanji, a to su da se smanjenje rizik faktori, odnosno konstantno proverava nivo D-3 vitamina u serumu (mora biti veća od 30ng/mL ili 75nm/L). Ukoliko je potrebno, dati suplemente vitamina D-3 u dozi od 800 do 2000 IU dnevno, kalcijum (1-1,2 g/d), uključiti svakodnevno vežbanje i povremeno dati bifosfonate (oralno-aldronat 70 mg jednom nedeljno, ili zoledronat 5mg i.v. jednom godišnje). Ukoliko postoji progresivna fosfatemija, Fankonijev renalni sindrom, progresivno smanjenje glomerularne filtracije ili fragilnost kostiju, tenofovir bi trebalo zameniti drugim lekom [54,55].

Antikoagulansi

Istraživanja pokazuju da i antikoagulansi dozno i vremenski zavisno pojačavaju resorptivne procese u kostima. Oni stimulišu aktivnost osteoklasta i smanjuju sintezu karboksilovanog proteina-osteokalcina, koji je važan za inkorporaciju kalcijuma u kost [56,57]. Mehanizam nije potpuno jasan ali se zna da utiču na diferencijaciju i sazrevanje osteoblasta i da smanjuju vrednost alkalne fosfataze u kostima. Studije na duže staze pokazuju da nema razlike u promenama na kostima između nefrakcionisanog i niskomolekularnog heparina. Kalijum antagonisti poput varfarina takođe smanjuju koštanu gustinu jer blokirajući resorpciju kalijuma, smanjuju resorpciju kalcijuma i D-vitamina. Neke studije daju prednost faktor Xa inhibitorima [58].

Kako su ovi lekovi deo standardnog postoperativnog tretmana kao i kod pacijenata sklonih tromboembolijama, obratiti pažnju na početni status pacijentovog skeleta i navike u ishrani, naročito kod žena u menopauzi i trudnica, pa ukoliko je potrebno dati suplemente.

Preporuke za praksu

Mogućnost negativnog uticaja mnogih lekova na gustinu i strukturu kostiju, koji se često propisuju u terapiji različitih hroničnih oboljenja, nameće oprez i intenzivno praćenje promena na skeletu ovih pacijenata. Lekar mora proceniti koja terapija bi bila najbolja za lečenje osnovne bolesti pacijenata sa visokim rizikom za osteoporozu i uputiti ga u mere zaštite i redovne kontrole. Redovna jednogodišnja (dvogodišnja ili jednom u 3-5 godina- zavisi od rizika) merenja gustine kostiju denzimetrima i provera biohemijskih markera za osteoporozu, daje dobar uvid u stanje pacijenta i može doprineti značajnoj racionalizaciji terapije u korist pacijenta. U preventivnom tretmanu preporučuje se suplementacija vitaminom D u dozi od 800- 1000 IJ dnevno i kalcijum (u obliku karbonata ili citrata) u dozi od 1000 - 1500 mg dnevno. Prva linija za većinu pacijenata koji pripadaju rizičnim grupama su bifosfonati, oralni ili intravenski (ukoliko nije moguća oralna upotreba); a ženama koje ne mogu uzimati bifosfonate mogu se propisati: teriparatide - (rekombinanti humani PTH1-34) u dozi od 20 µg dnevno (oprez kontraindikacija osteosarkom!), denosumab (humana monoklonska antitela) u dozi od 60 mg jednom u 6 meseci, estrogen (estradiol 1mg dnevno), ili raloxifen (selektivni estrogenski receptorski modulator). Za prevenciju osteoporoze hipog-

onadalnih muškaraca preporučuje se primena testosterona. Ukoliko pacijenti ne mogu uzeti jednu od prethodno preporučenih terapija, ostaje mogućnost nazalne primene kalcitonina u obliku spreja u dozi od 200 IJ dnevno, koji se pokazao efikasnim kod nekih pacijenata sa akutnim osteoporotičnim prelomima (primena 2-4 nedelje).

Zaključak

Lekovi mogu značajno uticati na razvoj osteoporoze, te je pre započinjanja terapije važno uzeti u obzir početni status bolesnika i farmakološku anamnezu. Merenjem gustine kostiju rentgen apsorpciometrima i određivanjem stanja koštane arhitekture preko biohemijskih markera (serumski osteokalcin, koštano specifična alkalna fosfataza, N terminalni propeptid tip I kolagena za osteoformaciju i unakrsni C- (CTX) I N- (NTX) telopeptid tip i kolagen za osteoresorpciju) doprineće pravilnom odabiru lekova i dati procene mogućnosti stepena osteoporoze za vreme terapije [59]. Balans između koristi i rizika nameće inividualan pristup pacijentu i često dovodi lekara u nezavidnu situaciju. Lekar mora biti dovoljno edukovan iz domena neželjenih efekata lekova na skelet, da bi mogao da leči pacijenta sa što manjim rizikom, da odmah uključiti suplemente, a po potrebi i standardnu terapiju za osteoporozu.

Literatura

1. Post TM, Cremers SCLM, Kerbusch T, Danhof M. Bone physiology, disease and treatment. Towards disease system analyses in osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:9-118.
2. Lash RW, Harrison RV, McCort JT, Nicholson JM, Velez L. Osteoporosis: Prevention and Treatment. Guidelines for Health System Clinical Care. Michigan: University of Michigan; Updated July 2010. Revised December 2011.
3. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group". World Health Organization technical report series 1994;843:1-129.
4. Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc* 2011;86 (4):338-43.
5. CJD Pitts, E. Kearns. Update on Medications with Adverse Skeletal Effects. *Mayo Clin Proc* 2011;86(4):338-343.
6. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med.* 2010;123(10):877-884.
7. Parker K, Brunton L, Sanford L, Lazo JS, Goodman Gilman A. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; Inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones" In: Brunton L, Chabner Bm Chabner B, Knollman B, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. (11 ed.). New York: McGraw-Hill; 2006.
8. De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med* 2008;99(1):23-43.
9. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis

- S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2007;11(7):1-231.
10. Kaji H, Naito J, Inoue Y, Sowa H, Sugimoto T, Chihara K. Statin Suppresses Apoptosis in Osteoblastic Cells: Role of Transforming Growth Factor- β -Smad3 Pathway. *Horm Metab Res* 2008;40(11):746-747.
 11. Wang K, Shi Z, Zhang M. Osteoprotegerin mRNA/receptor activator of NF-kappaB ligand mRNA expressions in bone tissues of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2008;22(10):1161-1164.
 12. Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;24;117(8):2340-2347.
 13. Tan G, Kang PD, Pei FX. Glucocorticoids affect the metabolism of bone marrow stromal cells and lead to osteonecrosis of the femoral head: a review. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(1):134-139.
 14. Hozumi A, Osaki M, Sakamoto K, et al. Dexamethasone -induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in human primary bone marrow adipocytes. *Biomed Res* 2010;31(5):281-286.
 15. Sakamoto K, Osaki M, Hozumi A, et al. Simvastatin suppresses dexamethasone-induced secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in human bone marrow adipocytes. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12: 82
 16. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res* 2001;386:173-178.
 17. Seferos N, Pantopoulou A, Kotsiou A, Rallis G, Tesseromatis C. The influence of simvastatin in rats mandible and femur bone mass under Freund's adjuvant arthritis. *Stomatologija* 2012;14(2):46-52.
 18. Esposito K, Capuano A, Sportiello L, Giustina A, Giugliano D. Should we abandon statins in the prevention of bone fractures? *Endocrine*. 2013; Mar 24. [Epub ahead of print]
 19. Lazzarini PE, Capperucci C, Spreafico A, et al. Rosuvastatin inhibits spontaneous and IL-1 β -induced interleukin-6 production from human cultured osteoblastic cell. *Joint Bone Spine* 2013;80 (2):195-200.
 20. Vasić A, Nestorović V. Ortopedija, reumatologija i fizikalna medicina u rehabilitaciji lokomotornog aparata. Kos. Mitrovica: Univerzitet u Prištini - Kosovska Mitrovica; 2009.
 21. Nestorović V, Mirić D, Mirić M, i sar. Primena kalcijuma i Vitamina D3 u prevenciji osteoporoze u pacijenata sa reumatoidnim artritisom ečenih kortizonoidima. *Praxis Medica* 2012;41(3-4):33-37.
 22. Nestorović V, Rašić J, Mirić D, Smiljić Lj, Nestorović D, Stamenković D. Uticaj karotenoida na mineralnu gustinu kostiju. *Praxis Medica* 2013;42(3-4):21-25.
 23. Scholes D, Hubbard RA, Ichikawa LE, LaCroix AZ, Spangler L, Beasley JM, Reed S, Ott SM. Oral contraceptive use and bone density change in adolescent and young adult women: a prospective study of age, hormone dose, and discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):1380-1387.
 24. Schriock ED. GnRH agonists. *Clin Obstet Gynecol* 1989;32(3):550-563.
 25. Lopez LM, Chen M, Mullins S, Curtis KM, Helmerhorst FM. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2: 2012 Aug 15;8:CD009849. doi: 10.1002/14651858.CD009849.pub2.
 26. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Zoledronic acid effectively prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: areport from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820-828.
 27. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051-1057.
 28. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009;20:1489.
 29. Reddy PA, Harinarayan CV, Sachan A, Suresh V, Rajagopal G. Bone disease in thyrotoxicosis. *Indian J Med Res* 2012;135:277-286.
 30. Vasić A, Relić G, Nestorović V. Osteoporoza. Kosovska Mitrovica: Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica; 2011.
 31. Hoeg A, Gogakos A, Murphy E, et al. Bone turnover and bone mineral density are independently related to selenium status in healthy euthyroid postmenopausal women. *LinkOut - more resources. J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):4061-4070.
 32. Murphy E, Glüer CC, et al. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an in-

- creased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3173–3181.
33. Wei W, Wan Y Thiazolidinediones on PPAR γ : The Roles in Bone Remodeling. *PPAR Res*. 2011;2011:867180. doi: 10.1155/2011/867180. Epub 2011 Oct 29.
 34. Mabileau G, Chappard D, Baslé MF. Cellular and molecular effects of thiazolidinediones on bone cells. *Int J Biochem Mol Biol* 2011;2(3):240–246.
 35. Bartl R. Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;29;132(27):1475–1479.
 36. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3(5):235–243.
 37. Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(4):346–354.
 38. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Cauley JA, Hillier TA, Haney EM, Ensrud KE; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Use of antidepressant medications and risk of fracture in older women. *Calcif Tissue Int* 2011;88(6):476–84.
 39. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. *Arch Intern Med* 2007;167:1240–1245.
 40. Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT, et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry*. 2012;27(3):156–169.
 41. Randy A. Sansone, Lori A. Sansone. SSRIs: Bad to the Bone? *Innov Clin Neurosci* 2012;9(7–8):42–47.
 42. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012;23(1):365–375.
 43. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, van Staa TP, Leufkens HG, de Vries F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2012;23(1):365–475.
 44. O'Keane V. Antipsychotic - induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (2 Suppl): 70–75.
 45. Graham SM, Howgate D, Anderson W, et al. Risk of osteoporosis and fracture incidence in patients on antipsychotic medication. *Expet Opin Drug Saf* 2011;104:575–602.
 46. Lim L, Fink H, Kuskowski M, et al. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men. *Arch Intern Med*. 2008;168:735–740.
 47. Lim L, Fink H, Blackwell T, et al. Loop diuretic use and rates of hip bone loss, and risk of falls and fractures in older women. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:855–862.
 48. Carbone L, Johnson K, Bush A, et al. Loop diuretic use and fracture in post-menopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2009;169:132–140.
 49. Ngamruengphong S, Leontiadis G, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209–1218.
 50. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie W.D. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis - related fractures. *CMAJ* 2008;179:319–326.
 51. Eom C, Park S, Myung S, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011;9:257–267.
 52. McComsey GA, Kitch D, Daar E, et al. Bone mineral density and fractures in anti-retroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS clinical trials group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011;203:1791–1801.
 53. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010;24: 2827–2833.
 54. Triant V, Brown T, Lee H, Grinspoon S. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3499–3504.
 55. Collin F, Duval X, Le Moing V, et al. Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV1-infected adults. *AIDS* 2009;23:1021–1026.
 56. Rajgopal R, Bear M, Butcher M, Shaughnessy S. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thrombosis Research* 2008;122:293–298.
 57. Handschin A, Egermann M, Trentz O, et al. Cbfa-1 (Runx-2) and osteocalcin expression by human osteoblasts in heparin osteoporosis in vitro. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;1:465–472.

58. Rezaieyazdi Z, Falsoleiman H, Khajehdaluee M, et al. Reduced bone density in patients on long-term warfarin. *Int J Rheum Dis* 2009;12:130-135.
59. Nestorović V, Mirić D, Milanović Z, Kisić B, Mirić M. Fiziologija kosti i marker osteoporoze. *Praxis Medica* 2012;41(3-4):70-83.

Drug-induced osteoporosis

Vojkan Nestorović¹, Julijana Rašić², Snežana Janićijević Hudomal², Mirjana Mirić³

¹Institute of of Physiology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

²Institute of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

³Institute of Pathophysiology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

The number of medications with reported adverse effects on mineral density and bone tissue structure is expanding. Many drugs have been added to the list of "bad to the bone" drugs, such as: glucocorticoids, thyroid gland hormones, anticonvulsant medications, antidepressants, aromatase inhibitors, gonadotropin-releasing hormone agonists, contraceptives, antiretroviral drugs, Henle's loop diuretics, proton pump inhibitors, etc. Balancing the risk to benefit ratio of prolonged treatments can be challenging and requires that the primary care physician remains abreast of new information regarding adverse drug effects. Evaluation and management of bone health in patients treated with "bad to the bone" drugs for prolonged time is very important and enables individual therapeutic approach.

Keywords: prevalence study, hospital-acquired infections, the Republic of Srpska