

*PREHLADNÝ REFERÁT***GLUKOKORTIKOIDMI INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA**

J. PAYER, Z. KILLINGER

**GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS**I. interná klinika Fakultnej nemocnice a Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava  
Prednosta: prof. MUDr. I. Ďuriš, DrSc.**Súhrn**

Glukokortikoidmi vyvolaná osteoporóza predstavuje najčastejšiu príčinu sekundárnej osteoporózy. Mechanizmus vzniku kostných zmien je komplexný. Najdôležitejším je tlmivý vplyv glukokortikoidu na maturáciu a funkčnú schopnosť osteoblastu. Postihnutá je prevažne trabekulárna kosť a akcelerácia kostných zmien je najväčšia počas prvých mesiacov glukokortikoidového pôsobenia.

V prevencii a liečbe sa uplatňuje minimalizácia dávky a dĺžky podávania glukokortikoidov, preferovanie inhalačnej formy, suplementácia kalcium, vitamínom D, resp. jeho metabolitmi a štandardná anti-osteoporotická terapia.

**Kľúčové slová:** glukokortikoidy, trabekulárna kosť, calcitriol, kalcium.

**Summary**

Glucocorticoid-induced osteoporosis represents the most frequent cause of secondary osteoporosis. Mechanism of the bone change development is complex. The most important factor is the inhibitory influence of maturation and functional ability of osteoblast. The most frequently affected bone is trabecular bone. The acceleration of bone changes is higher during the first months of glucocorticoid action.

In both the prevention and treatment glucocorticoid dosage and administration period minimalisation, inhalatory form preference, Calcium and vitamin D or its metabolites supplementation and standard anti-osteoporosis therapy are utilised.

**Key words:** glucocorticoids, trabecular bone, calcitriol, Calcium.

Už od prvého opisu Cushingovho syndrómu pred viac ako 60 rokmi bolo známe, že nadbytok glukokortikoidov spôsobuje stratu kostnej hmoty a vedie ku vzniku osteoporotických fraktúr. Hench aplikoval roku 1948 ako prvý glukokortikoidy u pacientov s reumatoidnou artritídou a Nordin roku 1960 publikoval štúdiu o zvýšenej prevalencii vertebrálnych fraktúr u pacientov liečených glukokortikoidmi (10).

Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza predstavuje najčastejšiu a najzávažnejšiu formu sekundárnej osteoporózy (3).

Incidencia osteoporotických fraktúr sa udáva u pacientov s Cushingovým syndrómom približne 20 %. Incidencia fraktúr u pacientov dlhodobo liečených glukokortikoidmi je približne 30–50 %. Osteoporózou býva postihnutá najmä trabekulárna kosť (chrbtica, rebrá). Účinok glukokortikoidov na trabekulárnu kosť je totiž 3–4-krát výraznejší ako na kortikálnu kosť (5, 10). Čím vyššia je dávka glukokortikoidov, tým je aj nástup osteoporotických zmien intenzívnejší. Najrýchlejší

úbytok kostnej hmoty je v priebehu prvých mesiacov ochorenia, resp. liečby glukokortikoidmi. Mesačný úbytok kostnej hmoty predstavuje približne 5 %. Neskôr sa kostné odbúravanie spomaľuje (7, 14). Dôležité je histomorfometrické zistenie, že pri glukokortikoidnej osteoporóze dochádza k výraznému zúženiu trabekúl, pri zachovaní ich celkového počtu a štruktúry. Tento nález podporuje aj zistenie relatívnej reverzibility kostných zmien po vysadení liečby (4).

Rizikovými skupinami pre vznik glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy sú najmä deti, ženy v postmenopauze, mladí muži a pacienti s dlhodobou imobilizáciou (14). Osteoporóza u pacientov s Cushingovým syndrómom býva väčšinou súčasťou charakteristického klinického obrazu. Raritne však môže predstavovať jediný manifestný prejav ochorenia (6).

Mechanizmus vzniku osteoporózy u pacientov s endogénne alebo exogénne podmieneným nadbytkom glukokortikoidov je komplexný (2).

Za najdôležitejší možno považovať priamy vplyv glukokortikoidov na kostnú remodeláciu. Počas prvých 24 hodín glukokortikoidového pôsobenia stúpa syntetická schopnosť osteoblastov. Po tomto krátkom období však nastupuje inhibícia osteoblastickej aktivity. Glukokortikoidy pôsobia cez špecifické cytoplazmatické receptory v osteoblastoch. Aktivácia týchto receptorov vedie k inhibícii replikácie a diferenciácie osteoblastov (7). Pre tento efekt je typický pokles sekrécie osteokalcínu, sérového markera kostnej novotvorby. Glukokortikoidy totiž inhibujú transkripciu génu kódujúceho tvorbu osteokalcínu. Glukokortikoidy suprimujú aj stimulačný autokrinný efekt prostaglandínov a rastových faktorov na maturáciu osteoblastov (8). Glukokortikoidy redukujú absorpciu kalcia a renálnu tubulárnu reabsorpciu, čo spôsobuje vznik sekundárnej hyperparatyreózy. Glukokortikoidy síce znižujú duodenálnu absorpciu kalcia, ale zároveň zvyšujú jeho črevnú absorpciu. Ide o mechanizmus, ktorý nie je sprostredkovaný vitamínom D. Vitamín D dokonca vďaka stimulačnému pôsobeniu parathormónu, v počiatočnej fáze glukokortikoidného nadbytku stúpa. Glukokortikoidy účinkujú zrejme prostredníctvom špecifických glukokortikoidových receptorov lokalizovaných v obličkách a v čreve (7, 9). Sekundárna hyperparatyreóza je len prídavným faktorom a nepredstavuje kauzálnu príčinu osteoporózy. Vedie k zrnčeniu kostnej hmoty v trabekulárnej oblasti a zhoršuje nález na kortikálnej kosti (5, 6). Ďalším účinkom glukokortikoidov je ich negatívny vplyv na kostrové svalstvo (katabolizmus bielkovín), čo má vplyv na zníženú stimuláciu kostnej novotvorby pohybom (10).

Glukokortikoidy majú aj negatívny vplyv na os hypotalamus—hypofýza s následným nedostatkom sexuálnych hormónov (6). Diagnostikovanie glukokortikoidovej osteoporózy pozostáva z dôkladnej anamnézy, klinického vyšetrenia a posúdenia kostného obratu (13). Za optimálne sa považuje denzitometrické vyšetrenie lumbálnej chrbtice. Vhodnejšie je využiť bočnú projekciu a kvantitatívnu počítačovú tomografiu na odlíšenie trabekulárnej kosti v oblasti chrbtice. Pri vyšetrení laboratórnych markerov sa vyskytuje pokles markerov kostnej formácie (osteokalcín, kostný izoenzym alkalické fosfatázy) a mierny vzostup markerov osteoresorpciu (pyridinolín, deoxypyridinolín, hydroxyprolín a iné) (4, 5, 10).

V prípade, že ide o endogénne podmienený hyperkorticizmus, je nevyhnutné použiť hormonálne (ACTH v sére, skrátenej a klasický dexametazónový test, diurnálny profil sérového kortizolu) a lokalizačné (USG, CT, MRI) vyšetrenia (6). Liečebné opatrenie predstavuje v prípade endogénne podmieneného hyperkorticizmu odstránenie základnej príčiny (6). V prípade terapie glukokortikoidmi je potrebná dôsledná prevencia a terapia. Primárne preventívne opatrenie predstavuje minimalizácia dávky (už 5—7,5 mg prednizolónu má negatívny vplyv na kosť) a dĺžky po-

dávania glukokortikoidov. Alternatívna aplikácia sa z osteologického hľadiska neosvedčila, inhalačná forma má menší negatívny účinok a dávka nižšia ako 1000 µg inhalačných glukokortikoidov/deň sa považuje za relatívne bezpečnú (2, 10). Vhodné je použitie deflazacortu, oxazolínového derivátu prednizolónu. Má menší negatívny vplyv na kostnú novotvorbu ako ostatné syntetické glukokortikoidy (5). Automatickou súčasťou prevencie aj liečby glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy je odstránenie faktorov zúčastňujúcich sa na rozvoji osteoporózy (fajčenie, alkohol, nízka pohybová aktivita a iné). Nevyhnutná je dostatočná suplementácia kalcium a vitamínom D, resp. jeho metabolitmi. Sambrook s úspechom použil vitamín D<sub>3</sub> — kalcitriol v liečbe dokázanej glukokortikoidnej osteoporózy. Kalcitriol zvyšuje absorpciu kalcia z gastrointestinálneho traktu a stimuluje aktivitu osteoblastov (12).

V liečbe glukokortikoidovej osteoporózy (denzitometricky potvrdená znížená kostná denzita pod 2,5 SD a eventuálny výskyt patologických fraktúr) bývajú okrem kalcitriolu používané kalcitonín, bifosfonáty, hormonálna substitučná liečba, testosterón a fluoridy. Súčasťou tejto liečby je vždy podávanie dostatočného množstva kalcia (1500 mg denne). Hyperkalcie môže byť redukovaná tiazidovými diuretikami (7, 10, 11).

Liečba glukokortikoidmi u rizikových pacientov môže spôsobiť rýchly vznik osteoporózy a z nej rezultujúce fraktúry. Detekcia rizikových skupín, minimalizácia podávanej dávky, prevencia a včasná liečba dokážu zlepšiť prognózu glukokortikoidmi vyvolanej osteoporózy (1).

Na určenie ideálneho algoritmu na prevenciu a liečbu glukokortikoidovej osteoporózy sú však potrebné ďalšie prospektívne, randomizované, dvojitoslepé štúdie.

## LITERATÚRA

- 1. Barzel, U.S.:** Osteoporosis: Taking a fresh look. *Hosp Pract*, 31, 1996, č. 4, s. 59—68.
- 2. Butler, R.C., Martin, J.C.:** The treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Orthop Rheumatol*, 7, 1994, č. 3, s. 139—143.
- 3. Eastell, R.:** Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Int Med*, 237, 1995, č. 5, s. 439—447.
- 4. Favus, M.J.:** Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. New York, Raven Press 1996, 477 s.
- 5. Gennari, C.:** Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Endocrin*, 41, 1994, č. 4, s. 273—274.
- 6. Grossman, A.:** Clinical endocrinology. London, Blackwell Scientific Publications 1992, 1063 s.
- 7. Gulko, P.S., Mulloy, A.L.:** Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin exp Rheumatol*, 14, 1996, č. 6, s. 199—206.
- 8. Hosking, D.J.:** Effects of corticoids on bone turnover. *Resp Med*, 87, 1993, č. 1, s. 15—21.

9. Kocián, J.: Osteoporóza a osteomalácie. Praha, Friton 1995, 171 s.
10. Meunier, J.P.: Corticoid-induced osteoporosis. Training Course on Osteoporosis, Lyon, Jan. 25.—26, 1995, s. 72—76.
11. Reid, R., Wattie, D.J., Edvans, M.C. et al.: Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. Arch Intern Med, 156, 1996, č. 2, s. 1173—1177.
12. Sambrook, P., Birmingham, J., Kelly, P. et al.: Prevention of corticosteroid osteoporosis — a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. New Engl J Med, 328, 1993, č. 2, s. 1747—1752.
13. Vojtaššák, J.: Bolesti chrbta. Bratislava, Slovak Academic Press 1995, 99 s.
14. Volkert, R.: Corticosteroid therapy does not necessarily involve bone loss. Exp Semin, 17, 1995, č. 5, s. 2—4.

Do redakcie došlo 3.7.1997.

Adresa autora: Doc. MUDr. J. Payer, CSc., Obchodná 13, 811 06 Bratislava, Slovensko.

## RECENZIA

### PRAKTICKÁ REUMATOLÓGIA

G. BÁLINT ET AL.

Překlad z maďarského GYAKORLATI REUMATOLÓGIA, Budapest, Springer Hungarica 1992, pořídili I. Holop a M. Stančíková.

Martin, Osveta 1997, 255 strán, cena 250 Sk.

Praktická revmatologie v českém a slovenském písemnictví vyšla naposled v Avicenu — zdravotnickém nakladatelství v roce 1985. Bylo to druhé doplněné vydání Revmatologie — Knižnice praktického lékaře (V. Rejholec, A. Šusta), jejíž první vydání vyšlo už v roce 1966.

Revmatické choroby na celém světě patří k nejrozšířenějším vůbec. Styk s nimi je denním chlebem nejen — byt především — lékařů první linie. Dostatečné pochopení diagnostiky revmatických chorob předpokládá značné znalosti klinické medicíny vůbec a mnoho vědomostí speciálních zvláště. Dokonalá diagnostika je předpokladem racionální a účinné léčby. Proto *Praktická revmatologie* je koncipována na principu klinického myšlení v zájmu správné diagnostické rozvahy v revmatologii.

Kniha je členěna do těchto kapitol: *Diagnostika v reumatologii, Všeobecné zásady léčby a ich praktická realizácia, Revmatické ochorenia, Revmatické choroby v gravidite a počas dojčenia, Vplyv zamestnania na vznik revmatických chorôb, Akútne stavy v reumatológii, Úloha a kompetencie praktického lekára pri liečbe revmatických chorôb.*

Předmluvu napsal prof. Rovenský, ředitel VÚRCH v Piešťanech, z jehož iniciativy kniha vzešla. Domnívám se, že mezinárodní spolupráce takového druhu, při rovnocennosti, rovnoprávnosti a vzájemném respektu všech účastníků je jedinečně možná a pro obě strany užitečná. Připomenul bych, že v Maďarsku současně vychází překlad *Pokroki v reumatológii* (Rovenský a spol., Martin, Osveta 1994).

Je zcela správné, že překlad byl upraven kolektivem pracovníků VÚRCH tak, aby text a smysl monografie byl kompatibilní s normami a standardními diagnostickými, zvláště pak terapeutickými postupy užívanými u nás. To u překladů medicínské literatury v jiných oborech z jiných jazyků nebývá tak obvyklé. Taková situace může být příčinou mnoha nedorozumění.

Dominantní diagnostická část je provázena instruktivními tabulkami a obrazy. V příloze navíc najdeme přes 30 rtg reprodukcí a barevných fotografií. Kniha je stručná, srozumitelná a splňuje všechny požadavky kladené na moderní učebnici. Na našem trhu monografie toho druhu dlouho chyběla. Přichází právě včas.

M. VYKYDAL

## RECENZIA

## ANTIMIKROBIÁLNÍ LÉČBA PLICNÍCH ZÁNĚTŮ

V. KOLEK

*Praha, Triton 1997, 96 stran, cena 76 Kč.*

Významnou část plicních nemocí představuje skupina zánětů různé lokalizace a nejrůznější etiologie. Dominantní postavení v jejich léčbě zaujímají antibiotika. Antimikrobiální léčba má však význam i u nemocí primárně neinfekční etiologie, k nimž se však infekce dýchacího ústrojí přidružuje jako jedna z častých komplikací. Je třeba stále zdůrazňovat, že záněty dýchacího ústrojí patří mezi nejzávažnější zdravotní problémy naší populace. Týká se to především chronické bronchitidy a pneumonie.

Kniha má toto nozografické členění: *Tracheobronchitida, Chronické plicní nemoci, Bronchiektázie, Bronchiolitida, Pneumonie, Jiné plicní záněty, Obecné zásady použití antimikrobiální léčby u plicní nemoci*. Užitečný je seznam použitého písemnictví (77 citací). Text je provázen 22 tabulárními přehledy a 11 obrazy (z toho 9 rtg nálezu).

Ordinace antibiotik u pojednávaných zánětů dýchacího ústrojí by měla být racionálně zdůvodněna, uvážlivá s přihlédnutím k celkovému stavu nemocného, charakteru a závažnosti konkrétní infekce. Podle těchto kritérií by mělo být individuálně voleno optimální antibiotikum. Je dobře, že se našl autor, který se systematicky zabývá problematikou antimikrobiální léčby plicních chorob. Prof. Kolek na toto téma pravidelně a aktuálně přednáší a publikuje.

Kniha je napsána především pro potřebu praktických lékařů, pneumologů a internistů. Užitek z ní budou mít i jiní odborníci, kteří mají co do činění se záněty dýchacího ústrojí. Bezesporu bude zajímavá i pro mikrobiology a studenty lékařství.

M. VYKYDAL

## ANTIMIKROBIÁLNÍ LÉČBA U CHRONICKÉ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOCI

V. KOLEK

*Praha, Triton 1997, 43 stran.*

V krátké době po vydání monografie *Péče o nemocné chronickou obstrukční plicní nemocí v České republice* (CHOPN, Praha, Jalna 1996) se dostává na veřejnost skriptum, které uvedenou knihu logicky doplňuje.

Knížka slučuje základní klinické, mikrobiologické a farmakologické informace se zaměřením na terénní praxi, kde se převážná část léčby prakticky provádí. Rychlá a racionální antimikrobiální léčba CHOPN vyžaduje a předpokládá dobré klinické znalosti a zkušenosti ošetřujícího lékaře.

Svůj význam a důležitost mají antibiotická střediska, jejichž role pro racionální indikaci a volbu antimikrobiální léčby je nezastupitelná. Prof. Kolek to v knize dokládá na základě vlastních zkušeností.

I když v ambulanci praxi namnoze převažuje léčba empirická, u těžkých forem CHOPN je nutné provádět opakovaně mikrobiální odběry a antibiotikum volit cíleně podle citlivosti. Autor zdůrazňuje, že by se antibiotika neměla podávat paušálně, zvláště pak ta širokospektrá. Iatrogeně vyvolaná rezistence mikroorganismů vůči antimikrobiální léčbě dostatečně varuje. Antimikrobiální léčba CHOPN trvá zpravidla 1—2 týdny, při použití nových makrolidů může být doba i kratší. Praktický význam má tabulka podávající přehled o jednotlivých léčivech i s jejich dávkovacím režimem (celkem 36 přípravků).

Publikace je určena praktickým lékařům, pneumologům, internistům i lékařům jiných oborů, kteří se setkávají s plicními nemocemi, především s CHOPN.

M. VYKYDAL