

STRESZCZENIE w języku polskim

Glikokortykosteroidy (ang. glucocorticosteroids, GCS) są powszechnie stosowanymi lekami o silnym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. W zależności od wskazania mogą być podawane drogą doustną, dożylną, domięśniową, wziewną lub dostawowo, a także zewnętrznie. Terapia z zastosowaniem metyloprednizolonu podawanego dożylnie (ang. intravenous methylprednisolone, iv MP) w postaci pulsów pozostaje leczeniem z wyboru w aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Gravesa (ang. Graves' orbitopathy, GO) według rekomendacji Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (ang. European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO). Najczęściej zalecany protokół leczenia obejmuje 12 cotygodniowych pulsów iv MP o łącznej dawce 4.5 g, podawanych w schemacie 6 x 0.5 g, a następnie 6 x 0.25 g. Leczenie z zastosowaniem iv MP wykazuje wysoką skuteczność, ale jest również związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Jednym z mniej poznanych i często pomijanym aspektem działania dożylnych GCS pozostaje ich wpływ na tkankę kostną. Powszechnie wiadomo, że stosowanie doustnych GCS wywiera niekorzystny wpływ na kości, jest najczęstszą przyczyną wtórnej osteoporozy i towarzyszących jej złamań. Przeprowadzone dotychczas badania prospektywne oceniające wpływ terapii z zastosowaniem dożylnych GCS na tkankę kostną są nieliczne i niejednoznaczne. W aktualnych wytycznych zarówno Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego (WFO), Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (ang. International Osteoporosis Foundation, IOF), jak i Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ang. American College of Rheumatology, ACR), dotyczących prewencji i leczenia osteoporozy posterydowej, nie określono zaleceń postępowania u pacjentów leczonych dożylnymi GCS. Celem niniejszej pracy jest ocena wpływu terapii z zastosowaniem iv MP w schemacie 12 cotygodniowych pulsów, o łącznej dawce 4.5 g u pacjentów leczonych z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO. Ocenie poddano parametry densytometryczne, mikroarchitekturę, wskaźniki biochemiczne metabolizmu kości i parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej. Do badania włączono 65 pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO, zakwalifikowanych do leczenia iv MP. Leczenie z zastosowaniem 12 pulsów iv MP ukończyło 58 pacjentów. W grupie 35 chorych leczonych w latach 2011 r. – 2017 r. oceniano wpływ terapii iv MP na gęstość mineralną kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego (ang. lumbar

spine bone mineral density, LS BMD) oraz szyjki kości udowej (ang. femoral neck bone mineral density, FN BMD) (Projekt 1). Oceniano zmianę średniej wartości gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density, BMD) w grupie. U każdego pacjenta indywidualnie określano, czy obserwowana zmiana pomiędzy pomiarem BMD przed i po terapii iv MP jest istotna, odnosząc różnicę do najmniejszej znaczącej zmiany (ang. least significant change, LSC). Stosowano profilaktykę z wykorzystaniem preparatów wapnia w dawce 1000 mg oraz witaminy D w dawce 800 IU dziennie. W grupie 15 chorych leczonych w latach 2018 r. – 2021 r. oceniano wpływ terapii iv MP na wskaźnik kości beleczkowej (ang. trabecular bone score, TBS) oraz LS BMD i FN BMD (Projekt 2). Oceniano zmianę średniej wartości TBS i BMD. U każdego pacjenta indywidualnie określano, czy obserwowana zmiana pomiędzy pomiarem TBS i BMD przed i po terapii iv MP jest istotna w odniesieniu do LSC. W grupie 16 chorych leczonych w latach 2019 r. – 2021 r. oceniano wpływ terapii iv MP na markery obrotu kostnego (ang. bone turnover markers, BTM): N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I (ang. N-terminal propeptide of type I procollagen, P1NP) oraz C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (ang. C-terminal telopeptid of type I collagen, CTX) (Projekt 3). W grupie 16 chorych leczonych w latach 2019 r. – 2021 r. oceniano wpływ pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g na BTM oraz parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej: wapń (ang. calcium, Ca), fosforany (ang. phosphate, P), parathormon (ang.

parathyroid hormone, PTH), 25-hydroksycholekalcyferol [ang. 25-hydroxycholecalciferol, 25(OH)D] oraz 1,25-dihydroksycholekalcyferol [ang. 1,25-dihydroxycholecalciferol, 1,25(OH)2D] (Projekt 3). W latach 2018 r. – 2021 r. zalecano profilaktykę z zastosowaniem preparatów wapnia w dawce 1000 mg oraz witaminy D w dawce 2000 IU dziennie. W całej badanej grupie, wśród chorych którzy ukończyli leczenie 12 pulsami, oceniano wpływ terapii iv MP na Ca, P, PTH i 25(OH)D. W ocenie po 3-miesięcznej terapii cotygodniowymi pulsami iv MP wykazano wzrost średniej wartości LS BMD o 1.7 % w Projekcie 1 oraz o 1.6 % w Projekcie 2. W odniesieniu do LSC obserwowano wzrost BMD u 15/35 pacjentów (43%) w Projekcie 1 oraz u 7/15 (47%) pacjentów w Projekcie 2 (u większości w zakresie LS BMD) oraz spadek BMD u 2/15 osób w Projekcie 2 (13%). W Projekcie 2 odnotowano obniżenie średniej wartości TBS o 2.4% po zakończeniu terapii. W odniesieniu do LSC u 5/15 pacjentów (33%) stwierdzono spadek TBS. W Projekcie 3 wykazano spadek P1NP i CTX po zakończeniu terapii iv MP. Po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g doszło do przejściowego obniżenia P1NP, po którym nastąpił spadek CTX. W pierwszej dobie po rozpoczęciu wlewu iv MP w dawce 0.5 g obserwowano przejściowe obniżenie stężeń Ca i P we krwi z towarzyszącym zwiększonym wydalaniem Ca i P z moczem, po czym w kolejnej dobie doszło do wzrostu stężeń Ca i P

we krwi, spadku wydalania powyższych elektrolitów z moczem, a ostatecznie przed podaniem kolejnego pulsu odnotowano normalizację stężeń Ca i P we krwi i w moczu. Powyższe zmiany były niezależne od PTH. Stwierdzono przejściowy wzrost poziomu 1,25(OH)2D ze szczytem 24 godziny po podaniu pierwszego pulsu iv MP. W ocenie u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli terapię iv MP nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie Ca, P i PTH po 3 miesiącach leczenia. Nie wykazano jednoznacznych czynników ryzyka pogorszenia mikroarchitektury kości, jak również czynników związanych ze wzrostem BMD. Podsumowując, terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów iv MP o łącznej dawce 4.5 g może wywierać negatywny wpływ na tkankę kostną, przejawiający się pogorszeniem mikroarchitektury kości. Niekorzystny efekt działania iv MP nie jest w pełni uchwycony w badaniu densytometrycznym, a TBS stanowi wartość dodaną do oceny BMD. Terapia z zastosowaniem iv MP związana jest z gwałtownymi zmianami Ca, P i 1,25(OH)2D, niezależnymi od PTH i mającymi charakter przejściowy. Obserwowany spadek markerów metabolizmu kostnego wskutek terapii iv MP, biorąc pod uwagę obniżenie TBS pomimo wzrostu BMD, może wskazywać na zaburzoną przebudowę kości. U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia iv MP niezbędnym minimum wydaje się wdrożenie suplementacji witaminy D i wapnia oraz wykonanie densytometrii, a także, jeżeli jest dostępne, badania metodą TBS. Wskazana jest ocena ryzyka złamań według algorytmu FRAX i ewentualnie FRAX-TBS. Pacjenci leczeni iv MP wymagają czujnej obserwacji pod kątem wystąpienia powikłań kostnych, szczególnie w przypadku występowania licznych czynników ryzyka.