

# Нарушения в костната минерална плътност при хронична употреба на опиоиди

Д-р Сава Петров<sup>1</sup>, проф. Мария Орбецова<sup>1</sup>, доц. Янко Илиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински университет, Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по токсикология, УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински университет, Пловдив

## Въведение

Остеопорозата е едно от социално значимите заболявания на XXI век. Наред с метаболитния синдром и захарния диабет, тя се превръща в пандемия за съвременния свят, засягаща предимно развитите страни. Въпреки че остеопорозата се определя като заболяване на модерното общество, връзката на костната чувливост с фрактурите при застаряващо население е известна отпреди повече от 200 години. Терминът ‘остеопороза’ произлиза от гръцки език: *οστούν/ostoun* – „кост“ и *πόρος/poros* – „пора“. През годините са предлагани различни дефиниции за остеопороза, които са целели да отразят различните изяви на заболяването и крайния резултат (патологичните фрактури), както и процеса, водещ до намаление на костната минерална плътност. След постигнат консенсус през 1991 г. остеопорозата се дефинира като „заболяване, характеризиращо се с ниска костна маса и нарушение в микроархитектониката на костната тъкан, водещи до повишена чувливост на костта и повишен риск от фрактури“<sup>1</sup>. Това определение остава актуално и понастоящем<sup>2</sup>.

Установени са множество рискови фактори за възникване на остеопороза и остеопоротични фрактури (табл. 1), които са добре познати, като механичният им общ сбор показва ниска чувствителност и специфичност за предсказване на намалението на костната минерална плътност и/или фрактурния риск<sup>3-5</sup>. Влиянието на рисковите фактори е с различна тежест, а на някои от тях е различно в зависимост от възрастта. Например рисковите фактори за падане – влошено зрение, намалена подвижност и лечение със седативи, се отнасят предимно към рисковите фактори за повишен фрактурен риск при лица в напреднала възраст<sup>6</sup>.

Значимостта на опиоидите като рисков фактор за остеопороза и остеопоротични фрактури предим-

но при млади хора нараства, тъй като хроничната им употреба под различна форма показва трайна тенденция към повишаване през последното десетилетие. Броят на наркозависимите, използващи хероин и други синтетични опиоиди (викодин, фентанил, метадон), се увеличава. Опиати все по-често биват изписвани при немалигнени хронични болки. Отчита се и една друга тревожна тенденция – не се спазват строго индикациите за използване на опиати, нарастват злоупотребите с този вид препарати и привикването към тях. Много често пациентите, на които е изписан подобен медикамент, злоупотребяват не само с показанията за употреба, но превишават и дозата му.

Опиоидите са относително неотдавна разпознат рисков фактор за развитие на остеопороза при млади хора. Те могат да окажат първичен ефект върху костния метаболизъм поради инхибиране на остеобластите, които са включени в образуването на но-

- Възраст
- Женски пол
- Азиатска или кавказка етническа принадлежност
- Фамилна анамнеза за бегрена фрактура
- Висок костен търновър
- Ниска пикова костна минерална плътност
- Нисък индекс на телесна маса
- Тютюнопушене
- Злоупотреба с алкохол
- Намален калциев внос с диетата
- Витамин D дефицит
- Дълготрайна имобилизация
- Предишна патологична фрактура
- Влошено зрение
- Хипогонадизъм (вкл. ранна менопауза, първична/вторична аменорея)
- Невромускулни заболявания
- Глюкостероидна терапия
- Хронична употреба на опиоиди

Табл. 1. Рискови фактори за остеопороза

во костно вещество, и вторичен ефект с индуциране на хипогонадизъм по комплексен механизъм. От своя страна дефицитът на половите стероиди е един от най-значимите рискови фактори за намаление на костната минерална плътност и възникване на остеопоротични фрактури и при двата пола.

### Нарушения на хипоталамо-хипофизо-гонадата ос пог влияние на опиоиди

Голям брой преклинични (върху тъканни култури и експериментални животни) и клинични (при здрави доброволци и наркозависими лица) проучвания демонстрират неблагоприятни хронични въздействия на опиоидите върху функцията на цялата хипоталамо-хипофизо-гонадна ос с краен резултат намаляване на нивото на половите хормони<sup>7-9</sup>.

Основният механизъм на действие на опиоидите е потискане на нивото на гонадотропин-рилизинг хормона (Гн-РХ), посредством свързване с опиоидните рецептори в хипоталамуса<sup>7,8</sup>. Опиоидите могат да се свързват с рецептори и в хипофизната жлеза, потискайки по този начин секрецията на ЛХ<sup>10</sup>. Опиоидите повлияват пряко и гонадите с резултат развитие на първичен хипогонадизъм. Директният им ефект върху яйчниците води до нарушения в менструалния цикъл, дисовулация и намален фертилитет, а върху тестисите – до нарушена продукция на тестостерон и намалена сперматогенеза<sup>11</sup>.

Горепосочените ефекти се наблюдават при хероин зависими лица<sup>12-14</sup>, при пациенти, приемащи метадон като заместителна терапия<sup>15, 16</sup>, при пациенти, приемащи опиоиди интратекално<sup>17-19</sup>, при пациенти, страдащи от хронична болка и приемащи системно опиоиди перорално или трансдермално<sup>20, 21</sup>, както и при пациенти, страдащи от злокачествени заболявания, лекувани с опиати.

Опиоид-индуциран хипогонадизъм се среща в над 90% от пациентите на хронична опиоидна терапия<sup>8, 22</sup>. Видът на опиоидния агент влияе върху изявата на хипогонадизъм. Изследвания върху бупренорфин – частичен  $\mu$ -опиатен агонист, използван при лечение на опиоидни зависимости и като опиоиден аналгетик, доказват, че този продукт се асоциира със значително по-високи тестостеронов нива и по-ниска честота на сексуална дисфункция в сравнение с метадон<sup>23, 24</sup>.

Ефектът на опиоидите започва относително бързо след началото на приемане. Така в проучване при пациенти, получаващи интратекално опиоиди<sup>19</sup>, в рамките на една седмица след започване на терапията при болшинството участници се отчита супресия на хипоталамо-хипофизо-гонадата ос. Отбелязано е, че много от пациентите, започвайки това проучване,

показват различна степен на сексуална дисфункция и средната концентрация на тестостерон в таргетната група е занижена леко под долната референтна стойност. Изглежда, че повечето от пациентите са използвали за известно време преди започване на проучването орални опиоидни аналгетици, което обяснява по-ниската средна концентрация на тестостерона при изследваната група. До 15-ата седмица от започване на лечението с интратекални опиоиди всички пациенти са манифестирали нарушение в сексуалната функция и сигнификантно редуциране на тестостероновите нива в сравнение с изходните стойности<sup>19</sup>.

След дълготрайно интратекално приложение на опиоиди в проучване на Abs и сътр.<sup>18</sup> 14 от 21 пременопаузални жени развиват аменорея, а останалите 7 изявяват нарушения в менструалния цикъл. Отчетено е снижение на ЛХ, ФСХ, естрадиол и прогестерон<sup>18</sup>. Проучване на Daniell<sup>10</sup> представя подобни резултати, вследствие на хронична употреба на орални и трансдермални опиати – менструацията се прекъсва скоро след започване на лечение с дългодействащи препарати.

Описание на клиничен случай на Reddy и сътр.<sup>25</sup> представя 37-годишна жена с анамнеза за остеопения и множествени фрактури. Пациентката е в аменорея със 7-годишна давност, настъпила след като започнала прием на високи дози морфин сулфат (над 220 mg/дн.). Нивото на ЛХ е 0.1 IU/L (референтни стойности 2–10 IU/L), нивото на ФСХ е 2.4 IU/L (референтни стойности 1.5–33 IU/L) и нивото на естрадиола е <37 pmol/L (референтни стойности 40–1930 pmol/L). Този казус красноречиво доказва, че използването на морфин сулфат е силен рисков фактор за развитие на хипогонадотропен хипогонадизъм с последващо отражение върху костното здраве. Употребата на морфин е продължена при пациентката поради тежката болка, но е назначена заместителна терапия с естрогени и прогестерон, за да се предотврати прогресията на остеопороза и за възстановяване на нормален месечен цикъл<sup>25</sup>.

### Промяна в костната минерална плътност при хронична употреба на опиоиди

При епидемиологични проучвания използването на опиоиди се асоциира с 1.5–6 пъти увеличаване на остеопоротичните фрактури. Петдесет процента от мъжете, приемащи хронично орално/трансдермално опиоиди, имат остеопения<sup>26</sup>.

Хроничната употреба на хероин води до намалена костна плътност<sup>27</sup> и по-ниски нива на остеокалцин<sup>28</sup>.

Употребата на метадон е доказан предиктор за ниска костно-минерална плътност в проучване, насочено към скелетното засягане при пациенти с HIV-ин-

фекция<sup>29</sup>. Kim и сътр.<sup>30</sup> също съобщават за висока честота на намалена костна минерална плътност при 92 пациенти с хронична употреба на метадон, предимно мъже. В това проучване не са упоменати различните места от скелета, където е измервана костната минерална плътност, липсват и данни за маркерите на костен обмен<sup>30</sup>. Проучване на Grey и сътр.<sup>31</sup> обхваща 83 пациенти, които са приемали метадон за период средно от 11 години. В това проучване се изследват костната минерална плътност на лумбални прешлени и бедро, както и биохимичните маркери  $\beta$ -СТХ и остеокалцин. Резултатите показват ниска костна минерална плътност на изследваните скелетни места. Не се установяват отклонения в маркерите за костен метаболизъм<sup>31</sup>. Тези резултати вероятно се дължат на продължителността на терапията с метадон – средно 11 години, и на начина им на приложение – *per os*. В други две проучвания се посочват данни за повишен костен turnover при пациенти, прилагащи опиоиди интравенозно<sup>32, 33</sup>.

Наблюдателно проучване на Fortin и сътр.<sup>34</sup> разглежда връзката между употребата на опиоиди при мъже, тестостероновите нива и костната плътност. Проучването обхваща 81 пациенти, приемащи опиоиди за период от няколко седмици до 20 години. Резултатите показват, че при половината от мъжете се открива костна плътност в границите на остеопения и остеопороза, което не корелира пряко с тестостероновите им нива<sup>34</sup>. Явно ниските тестостероновите нива не са единствен рисков фактор за намаление на костната минерална плътност сред тези пациенти.

Fink и сътр. разглеждат разпространението на остеопороза сред 2447 мъже с тестостеронов или естрадиолов дефицит на възраст 65 или повече години<sup>35</sup>. В това проучване 12.3% от пациентите с дефицит на тестостерон и 6% – с нормални тестостероновите нива, са изявили остеопороза. Остеопороза се наблюдава при 15.4% с жените с дефицит на естрадиол и при 2.8% от тези с нормални естрадиолови нива<sup>35</sup>.

Данните от гореописаните проучвания подсказват, че в допълнение към ефекта на развиващия се хипогонадизъм, опиоидите влияят директно върху костите чрез опиоидните рецептори на остеобластите. Намерено е, че опиоидите инхибират растежа на остеобластните клетки в култури<sup>36</sup>, като вероятно тези процеси се развиват и в човешкото тяло.

## Заклучение

Хроничната употреба на опиоиди се съпътства с развитие на хипогонадизъм и намаление на костната минерална плътност до стойности на остеопения и остеопороза, впоследствие – до повишен риск от патологични фрактури. Различните данни по отношение на костната минерална плътност и маркерите на костен обмен се обуславят от вида на прилагания опиоид, продължителността на употреба, както и начина на приложение. Неизменна задача на медицинските специалисти, които работят с рисковия контингент пациенти, е да извършват целенасочени изследвания за скрининг по отношение на хипогонадизъм и остеопороза и да индивидуализират подхода на лечение и проследяване.

## Литература

1. Consensus development conference Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 1991, 90:107–110.
2. Consensus development conference Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 1993, 94:646–650.
3. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study. *J Bone Miner Res*, 1995, 10:1802–1815.
4. Compston JE. Risk factors for osteoporosis. *Clin Endocrinol*, 1992, 36:223–224.
5. Ribot C, Pouilles JM, Bonneu M, Tremollieres F. Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical risk factors. *Clin Endocrinol*, 1992, 36:225–228.
6. Kanis JA, McCloskey EV. Evaluation of the risk of hip fracture. *Bone*, 1996, 18 (suppl 3):127–132.
7. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain*, 2009, 25(2):170–175.
8. Katz N. The impact of opioids on the endocrine system. *Pain Manage Rounds*, 2005, 1(9).
9. Colamenco C, Coren JS. Opioid-induced endocrinopathy. *J Am Osteopath Assoc*, 2009, 109(1):20–25.
10. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain*, 2008, 9:28–36.
11. Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, et al. Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *Int J Androl*, 1988, 11:93–100.
12. Rasheed A, Tareen IA. Effects of heroin on thyroid function, cortisol and testosterone level in addicts. *Pol J Pharmacol*, 1995, 47:441–444.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.