

# Zwiększone ryzyko złamań podczas stosowania leków psychotropowych

Donald S. Robinson, MD

*W Stanach Zjednoczonych osteoporoza jest częstym schorzeniem u starszych dorosłych. Szacuje się, że 50% kobiet i 20% mężczyzn rasy kaukaskiej powyżej 50 r.ż. cierpi na osteoporozę, z czym związane jest zwiększone ryzyko złamań w ciągu całego życia.<sup>1</sup> Osteoporoza stwarza poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Szacuje się, że tylko w Stanach Zjednoczonych roczne koszty spowodowane tym schorzeniem wynoszą 17 miliardów USD.<sup>2,3</sup> Wiele często stosowanych leków może zwiększać ryzyko złamań w przebiegu osteoporozy. Jednym z przykładów jest związek między popularnymi lekami przepisywanymi z powodu zgagi i refluksu żołądkowo-przełykowego, z grupy inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazol) a złamaniem szyjki kości udowej.<sup>4</sup> Chociaż mechanizm zwiększenia ryzyka w tym przypadku pozostaje nieznany, przypuszcza się, że hamowanie wydzielania kwasu w żołądku przez inhibitory pompy protonowej przyspiesza demineralizację kości.*

Podejrzewa się, że niektóre leki psychotropowe wpływają na zwiększenie ryzyka złamań w przebiegu osteoporozy.<sup>5-7</sup> Szczególnie leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) są związane z większą podatnością na złamania. Rodzi to niepokój ze względu na możliwość długotrwałej ekspozycji na SSRI u osób z dwóch skrajnych grup wiekowych, tzn. dzieci i nastolatków, a także starszych dorosłych. Wydaje się, że osoby z tych grup wiekowych są bardziej narażone na potencjalnie niekorzystny wpływ niektórych leków psychotropowych na układ kostny. Przeprowadzone ostatnio duże badanie epidemiologiczne z udziałem osób objętych systemem opieki zdrowotnej prowincji Manitoba w Kanadzie wskazuje na to, że leki psychotropowe mogą być przyczyną złamań wynikających z łamliwości kości u starszych dorosłych.<sup>8</sup>

## Znaczenie układów neuroprzekazników w metabolizmie kości

Dostępne są przekonujące dane przemawiające za tym, że układ nerwowy wywiera istotny wpływ fizjologiczny na kości i okostną. Są one unerwione przez włókna współczulne i czuciowe. Badania wykazują, że zakończenia nerwowe unerwiające kości zawierają kilka neuropeptydów, w tym peptyd związany z genem dla kalcytoniny, wazo-

aktywny peptyd jelitowy, substancję P i neuropeptyd Y.<sup>9</sup> Współczesne badania sugerują, że neuroprzekazniki mają znaczenie w regulacji metabolizmu kości. Badania na gryzoniach z delecją genu transportera dopaminy wykazały zmniejszenie masy tkanki kostnej gąbczastej w kręgach i piszczeli, a także zmniejszenie długości i grubości kości udowej.<sup>10</sup> Wydaje się, że zaburzenie funkcji transportera dopaminy wpływa na strukturę układu szkieletowego i jego integralność podczas wzrostu.

Z osteoblastów, najważniejszych komórek biorących udział w tworzeniu kości, wyizolowano receptory serotoninowe (5-HT). Wydaje się, że transporter serotoniny (5-HTT) jest ważnym modulatorem aktywności komórek kości.<sup>10,11</sup> Gryzonie z delecją genu dla transportera 5-HT charakteryzują się znacznie mniejszą zawartością zmineralizowanej tkanki kostnej. U zdrowych zwierząt, którym przewlekle podawano fluoksetynę zmniejsza się masa zmineralizowanej tkanki kostnej.<sup>11</sup> Wpływ fluoksetyny był najwyraźniejszy w częściach układu szkieletowego poddanych dużym obciążeniom.

Zidentyfikowano kilka podtypów receptorów 5-HT w osteoblastach, osteoklastach i fibroblastach okostnej. Są to receptory 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2B</sub>.<sup>11,12</sup> Wydaje się, że osteoblasty zawierają czynnościowy wewnątrzkomórkowy układ receptora 5-HT, a także wewnętrzny mechanizm wychwytu 5-HT, który moduluje wpływ

neuroprzekazników na metabolizm kości. Zaburzenia przypisywane przewlekłemu stosowaniu fluoksetyny są niepokojące, ponieważ SSRI są często stosowane u dzieci i nastolatków, a także u starszych dorosłych, narażonych na większe ryzyko osteoporozy związane z wiekiem.

## Badania populacyjne dotyczące związku między stosowaniem SSRI a złamaniami spowodowanymi łamliwością kości

Kilka wcześniejszych badań wykazało, że leczenie SSRI jest związane z mniejszą gęstością mineralną kości<sup>13,14</sup> i zwiększonym ryzykiem złamań.<sup>8,15-18</sup> Badania wykorzystujące dane administracyjne systemu ochrony zdrowia<sup>15-18</sup> wykazały, że stosowanie SSRI koreluje z częstością złamań związanych ze zwiększoną łamliwością kości. Ograniczeniem wszystkich tych badań była niemożność odpowiedniego uwzględnienia potencjalnie zakłócających czynników, jak inne, przyjmowane jednocześnie leki, różnice wynikające ze stylu życia czy choroby mogące wpływać na gęstość kości.

W przeprowadzonym niedawno dużym badaniu populacyjnym<sup>7</sup> Canadian Multicentre Osteoporosis Study, analizowano wpływ stosowania SSRI na ryzyko złamań związanych ze zwiększoną łamliwością kości. Było to populacyjne, prospektywne badanie ko-

Dr Robinson jest konsultantem Worldwide Drug Development, Burlington, Vermont

Dr Robinson był konsultantem firm Bristol-Myers Squibb, Epix, Johnson and Johnson, PGxHealth, Pfizer, QRx Pharma i Schering

hortowe wybranych losowo osób, które objęto ponad 5000 dorosłych  $\geq 50$  r.ż. Złamania spowodowane łamliwością kości zdefiniowano jako złamania, do których dochodzi w wyniku minimalnego urazu, udokumentowane w badaniach radiograficznych. Uczestników długoterminowego badania nad osteoporozą rekrutowano w siedmiu obszarach miejskich Kanady. W ramach badania nad osteoporozą na wstępie zbierano szczegółowy wywiad służący określeniu stanu zdrowia, kolejny taki wywiad zbierano po upływie 5 lat. Gromadzono dane dotyczące stosowania leków, ich dawek i rodzajów oraz częstości stosowania. Analizowano tylko dane dotyczące SSRI dostępnych na receptę podczas pierwszego wywiadu. Na podstawie badań radiograficznych oceniano gęstość mineralną lędźwiowego odcinka kręgosłupa i kości biodrowej. Za złamania spowodowane łamliwością kości uznawano te związane z minimalnymi urazami, takimi jak upadek z łóżka, krzesła lub wyprostowanej pozycji stojącej.

Badanie obejmowało 6005 osób  $\geq 50$  r.ż.; 997 osób wykluczono z udziału w badaniu ze względu na niepełne dane lub ich brak. Z pozostałych 5008 osób 609 (12,2%) relacjonowało objawy depresyjne, zaś 137 (2,7%) przewlekłe przyjmowało leki z grupy SSRI. Rozpowszechnienie stosowania SSRI było podobne jak opisywane w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych i Kanady.<sup>7</sup> Po uwzględnieniu potencjalnie zakłócających czynników udokumentowanych w trakcie wyczerpującego wywiadu, wyniki jednoznacznie wykazały, że codzienne stosowanie SSRI jest związane z większym ryzykiem złamań wynikających z łamliwości kości (współczynnik ryzyka 2,0, 95% przedział ufności 1,3-3,1). Ana-

tomiczna lokalizacja złamań u osób stosujących SSRI była następująca: przedramię (40%), stopa i staw skokowy (21%), staw biodrowy (13%), żebro (13%), kość udowa (9%) i kręgosłup (4%). Przewlekłe stosowanie SSRI było związane ze zmniejszoną gęstością mineralną kości biodrowej i lędźwiowego odcinka kręgosłupa.

### Kontrolowane badanie oceniające ryzyko złamań w związku ze stosowaniem leków psychotropowych

Badacze na Uniwersytecie Manitoba wykorzystywali lokalne dane systemu opieki zdrowotnej i na ich podstawie opisali ostatnio największe i najbardziej rozstrzygające z przeprowadzonych do tej pory badań dotyczących stosowania leków psychotropowych i ryzyka złamań w przebiegu osteoporozy.<sup>8</sup> W badaniu kliniczno-kontrolnym oceniano dane dotyczące grupy pacjentów z Manitoba Department of Health, zwracając uwagę na stan zdrowia i leki stosowane przez chorych z udokumentowanymi złamaniami kości. Uzyskano w ten sposób wyczerpujące dane obejmujące prawie wszystkich mieszkańców prowincji Manitoba, natomiast dane dotyczące refundacji i stosowanych leków były prawie kompletne dla tej populacji. Do udziału w badaniu wybrano pacjentów w wieku  $\geq 50$  lat, u których rozpoznano złamanie kręgow, nadgarstka lub szyjki kości udowej. Każdy badany był losowo przyporządkowywany do trzech osób z grup kontrolnych, na podstawie roku urodzenia, płci, przynależności etnicznej i wskaźnika współchorobowości, obliczonego na podstawie kodów diagnostycznych. Do udziału w badaniu

włączono tylko osoby objęte ciągłą opieką zdrowotną w latach 1988-2004. Wykluczano tych uczestników, których dane dotyczące leków były niepełne. Osoby przebywające w placówkach opiekuńczych i narażone na kontakt z lekami, które mogą wpływać na osteoporozę, np. hormony przytarczyc, estrogeny i bisfosfoniany.

Spośród 15 797 złamań 99,5% udało się dobrze dopasować do trzech osób stanowiących grupę kontrolną. Wyróżniano trzy kategorie przyjmowania leków: brak, stosowanie w przeszłości i stosowanie aktualne w ciągu 3 miesięcy poprzedzających złamanie. Do potencjalnie zakłócających czynników uwzględnionych w analizie statystycznej należały kody diagnostyczne zarejestrowane w ciągu 3 lat poprzedzających złamanie, oznaczające cukrzycę, choroby serca, padaczkę, reumatoidalne zapalenie stawów, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, ośpienie, schizofrenię i korzystanie z opieki zdrowotnej w domu (jako wskaźniki łamliwości kości). Przeprowadzono wieloczynnikową analizę statystyczną w celu kontrolowania zmiennych demograficznych, w tym dochodów i miejsca zamieszkania, a także zakłócających rozpoznań medycznych i stosowania leków.

### Złamania związane z osteoporozą a stosowanie leków psychotropowych

Analiza zmiennych demograficznych wykazała, że złamania występowały częściej u mieszkańców miast i osób z niższymi dochodami.<sup>8</sup> Złamania były także częstsze u osób z rozpoznaniem cukrzycy, padaczki, zapalenia stawów, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i zaburzeniami psychicznymi, takimi jak depresja, nadużywanie substancji psychoaktywnych, schizofrenia i ośpienie. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych i benzodiazepin było istotnie częstsze u osób, u których doszło do złamań (tabela).

Depresja, ośpienie, schizofrenia i zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych było skorelowane z ryzykiem złamań. Wśród leków psychotropowych SSRI były najsilniej związane z występowaniem złamań, nawet po uwzględnieniu zaburzeń somatycznych i psychicznych, a także jednocześnie przyjmowanych leków. Współczynnik szans obliczony w tym badaniu dla osób przyjmujących przewlekłe SSRI wyniósł 1,45, co jest zgodne z wartościami szacowanymi wcześniej. Badanie dostarcza ważnych dowodów na to, że SSRI są istotnym czynnikiem ryzyka złamań wynikających z łamliwości kości u starszych dorosłych. Na podstawie wieloczynnikowej analizy statystycznej stwierdzono, że dawka SSRI i benzodiazepin korelowała z ryzykiem złamań,

**TABELA**  
Ilorazy szans dotyczące stosowania leków psychotropowych, rozpoznań psychiatrycznych i złamań w przebiegu osteoporozy<sup>8</sup>

	OR (95% PU)*
<i>Aktualnie stosowane leki</i>	
SSRI	1,45 (1,32-1,59) <sup>†</sup>
Inne leki przeciwdepresyjne o działaniu monoaminergicznym	1,15 (1,07-1,24) <sup>†</sup>
Lit	0,63 (0,43-0,93)
Benzodiazepiny	1,10 (1,04-1,16) <sup>†</sup>
Typowe leki przeciwpsychotyczne	1,01 (0,86-1,19)
Atypowe leki przeciwpsychotyczne	0,96 (0,79-1,17)
<i>Zaburzenie psychiczne</i>	
Nadużywanie substancji psychoaktywnych	1,72 (1,52-1,95) <sup>†</sup>
Depresja	1,12 (1,03-1,20) <sup>†</sup>
Schizofrenia	1,61 (1,27-2,04) <sup>†</sup>
Ośpienie	1,41 (1,29-1,54) <sup>†</sup>

\*Uwzględniono zakłócające zmienne demograficzne i dotyczące stanu zdrowia

<sup>†</sup>p < 0,05

OR – iloraz szans, PU – przedział ufności, SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.

Robinson DS. *Primary Psychiatry*. Vol 15. No 10, 2008.

w przeciwieństwie do innych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i litu.

## Podsumowanie

Badania populacyjne wykazują zależność między stosowaniem leków psychotropowych a ryzykiem złamań wynikających z łamliwości kości. Mechanizm odpowiedzialny za większą podatność na złamania kości pozostaje niejasny. Wydaje się, że metabolizm tkanki kostnej jest częściowo zależny od układów modulowanych przez serotoninę. Może to tłumaczyć podatność osób starszych przyjmujących SSRI na złamania w przebiegu osteoporozy. Nierozwiązany pozostaje problem, w jaki sposób SSRI mogą wpływać na przyrost zmineralizowanej masy kostnej rosnącego układu szkieletowego w fazie wzrostu i rozwoju u osób młodszych.

## Piśmiennictwo

1. US Department of Health and Human Services. *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD: Office of the Surgeon General; 2004.
2. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 359 (9319): 1761-1767.
3. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. 2007; 22 (3): 465-475.
4. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008; 179 (4): 319-326.
5. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2007; 30 (2): 171-184.
6. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007; 190: 129-134.
7. Richards JB, Papaioanna A, Adachi JD, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Int Med*. 2007; 167 (2): 188-194.
8. Bolton JM, Metge C, Lix L, Prior H, Sareen J, Leslie WD. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28 (4): 384-391.
9. Hill EL, Elde R. Distribution of CGRP-, VIP-, DBH-, SP-, and NPY-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat. *Cell Tissue Res*. 1991; 264 (3): 469-480.
10. Blizotes MM, Eshleman AJ, Zhang XW, Wren KM. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone*. 2001; 29: 477-486.
11. Warden SJ, Robling AG, Sanders MS, Blizotes MM, Turner CH. Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology*. 2005; 146 (2): 685-693.
12. Westbrook I, van der Plas A, de Rooij KE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem*. 2001; 276 (31): 28961-28968.
13. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (12): 1240-1245.
14. Haney EM, Chan BK, Diem SJ, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (12): 1246-1251.
15. Liu B, Anderson G, Mittmann N, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet*. 1998; 351 (9112): 1303-1307.
16. Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*. 2003; 158 (1): 77-84.
17. Schneeweiss S, Wang PS. Association between SSRI use and hip fractures and the effect of residual confounding bias in claims database studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24 (6): 632-638.
18. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int*. 2006; 17 (6): 807-816.

# Komentarz

**Prof. dr hab. n. med.  
Jolanta Rabe-Jabłońska  
Klinika Zaburzeń Afektywnych  
i Psychotycznych  
Katedra Psychiatrii Uniwersytetu  
Medycznego w Łodzi**

Osteoporoza jest chorobą metaboliczną kości, która charakteryzuje się obniżoną masą kostną i zaburzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej, prowadzącymi do zwiększonej kruchości i łamliwości kości, a w konsekwencji do zwiększonego ryzyka złamań. Często poprzedza ją stan osteopenii, kiedy gęstość mineralna kości (bone mineral density, BMD) mieści się w przedziale od -1 do -2,5 odchylenia standardowego (SD) od wartości prawidłowej. Osteoporozę rozpoznajemy, gdy wartość BMD jest poniżej -2,5 SD.

Zależnie od etiologii osteoporozy wyróżnia się: osteoporozę pierwotną, o nieznanym uwarunkowaniu (80% przypadków) i wtórną (20% przypadków) – kiedy znane są czynniki odpowiedzialne za wystąpienie choroby. Osteoporoza wtórna może być powodowana przez wiele czynników – do najważniejszych zalicza się: palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, niedobory wapnia i witaminy D, małą aktywność fizycz-

ną, przebyte w przeszłości złamanie, wtórny brak miesiączki, bezdzietność u kobiet, a także terapię niektórymi lekami, w tym psychotropowymi.

Zachowanie równowagi wapniowo-fosforanowej umożliwia utrzymywanie prawidłowych stężeń tych pierwiastków w organizmie. W jej regulację zaangażowane są głównie parathormon oraz czynne metabolity witaminy D. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej mogą doprowadzić do demineralizacji kości i obniżenia jej gęstości, a następnie powodować lub nasilać osteopenię i osteoporozę. Innym potencjalnym czynnikiem zaburzającym mineralizację kości mogą być czynniki hormonalne (hiperprolaktynemia, hipogonadyzm).

Autor artykułu przedstawia interesujące dane wskazujące na istotny wpływ układu nerwowego na procesy fizjologiczne kości i okostnej, wynikające z faktu, że w zakończeniach nerwowych unerwiających kości znajduje się kilka ważnych neuropeptydów (peptyd związany z genem dla kalcytoniny, wazoaktywny peptyd jelitowy, substancję P i neuropeptyd Y), biorących również udział w etiopatogenezie zaburzeń psychicznych, szczególnie – zaburzeń depresyjnych. Neuroprzekazniki mają również znaczenie w regulacji metabolizmu kości: zaburzenie funkcji transportera dopaminy wpływa

na strukturę układu szkieletowego i jego integralność podczas wzrostu, podobnie jak i zaburzenia funkcji transportera serotoniny modulującego aktywność komórek kości. Interesujące są informacje, że osteoblasty zawierają układ receptora 5-HT<sub>1</sub>, a także wewnętrzny mechanizm wychwytu 5-HT, modulujący wpływ neuroprzekazników na metabolizm kości, narażonych już wcześniej na większe ryzyko osteoporozy związane z wiekiem.

Do tej pory uzyskano już wiele informacji na temat tych zaburzeń mineralizacji kości u chorych na schizofrenię, u których te nieprawidłowości w stężeniach wapnia i fosforu mogą wynikać z nieodpowiedniej podaży w diecie, zmniejszonej ekspozycji na światło słoneczne, polidypsji, tak powszechnego w tej grupie pacjentów – palenia tytoniu oraz innych czynników, np. leczenia przeciwpsychotycznego. Z przeprowadzonych badań wynika, że wydalanie wapnia i fosforu z moczem jest istotnie niższe w grupie chorych na schizofrenię, leczonych przeciwpsychotycznie niż u osób zdrowych. U tych chorych stwierdzono również częstsze występowanie obniżonego stężenia parathormonu w porównaniu do zdrowych osób. Ponadto w pojedynczych badaniach ustalono, że u ponad 15% chorych na schizofrenię,

prawie trzykrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, występuje obniżone stężenie wątrobowego metabolitu witaminy D.

Znanym również mechanizmem, najprawdopodobniej często odpowiedzialnym za zaburzenia mineralizacji kości, jest hiperprolaktynemia, prowadząca do zaburzeń w zakresie hormonów płciowych i następnie w procesach mineralizacji kości, występująca po niektórych lekach przeciwpsychotycznych zarówno I, jak i II generacji. Podsumowując, można powiedzieć, że wiele mechanizmów działania leków, a być może także mechanizmów związanych z samą chorobą psychiczną, uczestniczy w powstaniu demineralizacji kości u naszych pacjentów.

Do tej pory niewiele było danych dotyczących występowania osteopenii i osteoporozy u pacjentów leczonych SSRI,

a z przedstawionych przez autora badań wynika, że ta grupa leków psychotropowych najczęściej powoduje wspomniane zaburzenia i poważne ich konsekwencje. Szczególną wartością tego artykułu jest więc upowszechnianie wiedzy o tym zjawisku. Potencjalnie najbardziej ryzykowną sytuacją może więc być przewlekłe leczenie przeciwpsychotyczne, przede wszystkim lekami wywołującymi hiperprolaktynemię w połączeniu z SSRI, osób narażonych na wystąpienie osteoporozy – chorych w podeszłym wieku czy też osób w okresie rozwojowym, przyjmujących te leki bez monitorowania stanu kości, charakteryzujących się ponadto innymi potencjalnymi czynnikami ryzyka rozwoju demineralizacji kości, np. złą dietą, brakiem, aktywności fizycznej czy paleniem tytoniu.