

# Leczenie farmakologiczne osteoporozy

Ewa Marcinowska-Suchowierska, Marek Tałała, Ewa Czerwińska

## Wprowadzenie

Celem leczenia osteoporozy jest zapobieganie złamaniom kości – pierwszemu u osób, które nie doznały złamania, a następnemu u chorych z zaawansowaną osteoporozą, u których już wystąpiło złamanie.

Leczeniu powinny być poddane osoby obciążone ryzykiem złamania wyższym niż populacyjne. Ryzyko to wynika z przyczyn klinicznych, pozaszkieletowych i szkieletowych, które, oceniane łącznie, określają poziom indywidualnego zagrożenia złamaniem i wyznaczają próg interwencji leczniczej.

Dotychczasowe badania wskazują, że złamanie w przeszłości jest niezależnym czynnikiem ryzyka przyszłych złamań; zagrożenie zwiększa też obniżona gęstość mineralna kości (BMD), a zwłaszcza stwierdzenie osteoporozy zgodnie z definicją WHO (T-score kręgosłupa lub szyjki kości udowej niższe lub równe  $-2,5$  SD). Ponadto, im więcej czynników ryzyka, tym większe ryzyko złamania – nawet przy prawidłowej BMD. Jak z tego wynika, leczenie osteoporozy należy wdrożyć u wszystkich osób ze złamaniami po niewielkim urazie, zwłaszcza trzonów kręgowych, kości przedramienia, bliższego odcinka kości udowej, u osób bez złamań ze zmniejszoną BMD odpowiadającą kryteriom osteoporozy wg WHO, a także u osób z osteopenią, szczególnie jeśli BMD  $<-2,0$  SD, a osoby te są obciążone jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka.<sup>1,2</sup>

Na postępowanie w osteoporozie składa się ograniczenie wpływu czynników ryzyka, zapobieganie upadkom i leczenie farmakologiczne.

## Leczenie farmakologiczne

Zasadniczym celem leczenia farmakologicznego jest zapobieganie złamaniom. Można to osiągnąć, wpływając na podstawowe procesy zachodzące podczas przebudowy tkanki kostnej, tj. resorpcję (leki antyresorpcyjne) i/lub tworzenie kości (leki anaboliczne).

Skuteczność przeciwlamaniowa leków antyresorpcyjnych jest konsekwencją zmian w cyklu przebudowy kości, w wyniku których resorpcja kości jest wolniejsza niż jej tworzenie. Dominuje zatem działanie anaboliczne związane z wytwarzaniem i mineralizacją tkanki kostnej przez osteoblasty, których aktywność nie jest hamowana przez

leki antyresorpcyjne. Leki antyresorpcyjne zapobiegają dalszej degradacji tkanki kostnej, nie powodują jednak wzrostu grubości beleczek kostnych i liczby połączeń między nimi, ani też nie pogrubiają części korowej przez przyrosty podokostnowe i śródkorowe.

Leki o działaniu anabolicznym stymulują głównie tworzenie nowej kości (wskutek pobudzającego działania na osteoblasty), a w mniejszym stopniu jej resorpcję. Wpływają korzystnie na makro- i mikroarchitekturę tkanki kostnej, czego końcowym efektem jest zmniejszenie skłonności do złamań.

Warunkiem rejestracji i rekomendacji leku do leczenia osteoporozy jest jego skuteczność w hamowaniu nowych złamań w próbie wieloośrodkowej, podwójnie ślepej, z losowo dobranymi pacjentami, pod kontrolą placebo. Warunek ten spełniają leki antyresorpcyjne, które działają drogą receptorową lub niereceptorową i hamują aktywność resorpcyjną osteoklastów na różnych etapach ich dojrzewania. Należą do nich estrogeny/terapia hormonalna, swoiste modulatory receptora estrogenowego (SERM) – raloksyfen, tibolon, kalcitonina, działające drogą niereceptorową przez endocytózę bisfosfoniany (w trakcie degradacji i resorpcji składników macierzy kostnej) – etidronian, alendronian i rizedronian, a także leki anaboliczne – parathormon i stront pobudzające osteoblasty.<sup>3,4</sup>

W Polsce są zarejestrowane i rekomendowane do leczenia osteoporozy tylko leki antyresorpcyjne: estrogeny/terapia hormonalna, raloksyfen, kalcitonina, etydronian, alendronian, rizedronian. Pozostałe, jak tibolon, są w trakcie badań oceniających ich skuteczność lub na etapie rejestracji, jak leki anaboliczne – parathormon i stront.<sup>5</sup>

## Leki antyresorpcyjne

Aktywność leków antyresorpcyjnych w zmniejszaniu liczby nowych złamań jest zróżnicowana i wynosi 30-50% po trzech latach stosowania. Niektóre już w pierwszym roku wykazują ponad 60% skuteczność i utrzymują ją również w czwartym i piątym roku badania. Nie może to jednak służyć bezkrytycznemu stopniowaniu skuteczności leków antyresorpcyjnych, ponieważ były one stosowane w populacjach o różnym stopniu zaawansowania choroby, a więc z innym poziomem zagrożenia złamaniami, co miało wpływ na wyniki końcowe.<sup>6</sup>

Należy podkreślić i to, że każdy z leków antyresorpcyjnych działających receptorowo przejawia aktywność również poza układem kostnym, będąc przydatny w leczeniu innych zagrożeń zdrowotnych, np. działa na gruczoł piersiowy (przeciwnowotworowo), na naczynia krwionośne (zapobiega skutkom miażdżycy) itp. Preparaty te mają jednak działania niepożądane, a niektóre z nich wymagają specjalnej dys-

Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska jest kierownikiem, a dr hab. med. Marek Tałała i lek. med. Ewa Czerwińska są pracownikami naukowymi Kliniki Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych CMKP w Warszawie.

cypliny w przyjmowaniu. Znając te fakty lekarz dobiera leczenie farmakologiczne, kierując się bezpieczeństwem, skutecznością w zapobieganiu złamaniom i korzyściami w oddziaływaniu leczniczym na inne tkanki i narządy, tolerancją leku i akceptacją jego ceny przez pacjenta, przewidywaną dyscypliną przyjmowania, a także kontynuowania leczenia przez pacjenta.

Leczenie antyresorpcyjne jest skuteczne wyłącznie przy niskiej masie kostnej, tj. T-score < -2,0. Przed jego rozpoczęciem konieczne jest zatem sprawdzenie BMD metodą DXA w szyjce kości udowej. Lek antyresorpcyjny powinien być stosowany łącznie z wapniem i witaminą D.<sup>3,4</sup>

### Bisfosfoniany

Bisfosfoniany są syntetycznymi analogami naturalnych pirofosforanów (P-O-P), w których miejsce tlenu zajmuje atom węgla (P-C-P), co czyni te związki odpornymi na hydrolizę. Dołączenie do reszt fosforanowych i węgla łańcuchów bocznych, rodników, wpływa na siłę działania antyresorpcyjnego. Wspólną cechą bisfosfonianów jest duża zdolność wbudowywania się do nowo powstającego minerału w miejscach żywej przebudowy kości, odporność na hydrolizę i bardzo długa aktywność w tkance kostnej – sięgająca wielu lat.

Mechanizm działania wszystkich bisfosfonianów jest identyczny. Na powierzchni kości wiążą się one z hydroksyapatytem, tworząc kompleksy (wiązanie P-C-P bisfosfonianów – działa jak kotwica) niepoddające się hydrolizie enzymatycznej, chemicznej ani fizycznej, hamując jednocześnie proces tworzenia hydroksyapatytów. Kompleksy bisfosfonian-hydroksyapatyt usuwane są przez aktywne osteoklasty w procesie resorpcji. Efekt działania antyresorpcyjnego zależy od budowy rodników. Farmakologiczne działanie bisfosfonianów to przede wszystkim hamowanie procesów osteoklastycznej resorpcji kości i jej mineralizacji w mechanizmie inhibicji tworzenia kryształów hydroksyapatytów.<sup>7</sup>

Z klinicznego punktu widzenia istotna jest synteza i stosowanie bisfosfonianów, w przypadku których rozpiętość między dawką antyresorpcyjną a hamującą mineralizację byłaby bardzo duża. Osiągnięto to w bisfosfonianach z grupą aminową (aminobisfosfoniany, jak alendronian, itandronian, rizedronian), która znacznie podnosi potencjał antyresorpcyjny bisfosfonianów, ale pozostaje bez wpływu na inhibicję krystalizacji hydroksyapatytów. Siła ich działania, tj. stosunek dawki antyresorpcyjnej do hamującej mineralizację, wynosi mniej więcej 1 do kilku tysięcy, co oznacza, że w dawkach antyresorpcyjnych nie powinno dochodzić do zaburzeń mineralizacji. To niekorzystne zjawisko obserwuje się przy stosowaniu bisfosfonianów bezazotowych. Aktywność, sposób działania i tym samym skuteczność terapeutyczną poszczególnych preparatów określają łańcuchy boczne w bisfosfonianach (związane z atomem węgla).<sup>8</sup>

Wszystkie bisfosfoniany są substancjami źle się wchłaniającymi z przewodu pokarmowego (zaledwie 1-3% podanej dawki), nie ulegają metabolizacji i są wydalane z moczem i kałem w stanie niezmiennym. Wchłanianie bisfosfonianów jest dodatkowo osłabiane na skutek przyjmowania ich z pokarmem, zwłaszcza bogatym w wapń lub inne dwuwartościowe kationy, prowadzące do chelatacji w przewodzie pokarmowym. Z tego względu tak ważne jest przyjmowa-

nie bisfosfonianów na czczo i popijanie czystą, odwapnioną przegotowaną wodą. Bisfosfoniany wykazują miejscowe działanie drażniące w górnym odcinku przewodu pokarmowego, zwłaszcza przełyku. Nie należy ich zatem ani rozgryzać, ani ssać, lecz połykać w całości, utrzymując pozycję wyprostną (siedząc lub stojąc) przez 30 minut po połknięciu tabletki. Niemożność utrzymania pozycji pionowej, przepuklina rozworu przełykowego, refluksowe zapalenie przełyku oraz czynna choroba wrzodowa stanowią przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami.

Obecne na rynku bisfosfoniany należą do dwóch grup. Jedna to bisfosfoniany proste o krótkim łańcuchu bocznym, bezazotowe (np. etydronian, tiludronian, kłodronian), a druga to bisfosfoniany złożone, o długim łańcuchu bocznym – aminobisfosfoniany (zawierające jeden lub więcej atomów azotu), np. alendronian, ibandronian, zoledronian, pamindronian, rizedronian.

Po wykazaniu skuteczności w próbach klinicznych w Polsce do zapobiegania i leczenia osteoporozy zarejestrowano: etydronian, alendronian, rizedronian.

Poniżej krótka charakterystyka poszczególnych bisfosfonianów z przytoczeniem wyników prób klinicznych, informacją w jakiej grupie wiekowej i w jakim stopniu zagrożenia złamaniem był stosowany lek, a także po jakim czasie leczenia ujawniło się jego działanie przeciwzłamaniowe. Powinno to pomóc w wyborze preparatu z grupy bisfosfonianów dla konkretnego pacjenta.

*Etydronian* jest pierwszym zsyntetyzowanym bisfosfonianem o najprostszej budowie chemicznej, stosowanym w leczeniu osteoporozy już w latach osiemdziesiątych. Wykazuje działanie hamujące resorpcję kości, ale zmniejsza także mineralizację tkanki kostnej (stosunek dawki, przy której dochodzi do zahamowania mineralizacji do dawki antyresorpcyjnej zbliżony jest do 1), zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu. Terapii nie należy zatem stosować dłużej niż dwa lata i prowadzić ją w sposób cykliczny (400 mg/24 h przez 2 tygodnie, następnie 76 dni przerwy, podczas której podaje się wapń i witaminę D).

Metaanaliza wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem placebo, trwających od 1 do 4 lat, opublikowana w roku 2001 wskazuje na 37% redukcję liczby złamań trzonów kręgowych, przy braku wpływu na redukcję złamań pozakręgowych.<sup>9</sup>

Etydronian jest zarejestrowany w Polsce do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej w sposób cykliczny.

*Alendronian* to aminobisfosfonian pozbawiony niekorzystnego działania na mineralizację kości. Udokumentowano, że zapobiega pomenopauzalnej utracie masy kostnej u kobiet przed 60 r.ż. i bez osteoporozy.<sup>10</sup> Podawany w dawce 10 mg na dobę kobietom z niską masą kostną (T-score < -2,0 SD) i co najmniej jednym kompresyjnym złamaniem trzonu kręgowego, spowodował po 3 latach znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nowego złamania trzonu kręgowego: klinicznie o 55% i radiologicznie o 47%, ryzyka złamania nadgarstka o 51%, złamania bliższej nasady kości udowej o 51%.<sup>11</sup> W innym badaniu klinicznym przeprowadzonym również u kobiet z niską masą kostną (T-score < -2,0 SD), bez wcześniejszych złamań osteoporotycznych kręgosłupa, wykazano znamienne spadki liczby złamań trzonów kręgowych o 53%, ale ograniczenie liczby złamań w szyjce kości udowej o 56% było statystycznie znamienne tylko w subpo-

pulacji kobiet spełniających kryteria diagnostyczne osteoporozy (T-score < -2,5).<sup>12</sup> Alendronian przeszedł też pomyślnie próby w leczeniu osteoporozy u mężczyzn, wykazując skuteczność poprzez statystycznie istotne zwiększenie masy kostnej i hamowanie złamań kręgow.<sup>13</sup> Stosowanie alendronianu u kobiet i mężczyzn leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami również wykazało znamienne wzrost masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań kręgow – w porównaniu z osobami przyjmującymi tylko wapń i witaminę D.<sup>14</sup>

Należy podkreślić, że stosowanie alendronianu przez ponad 9 lat nie zagraża nadmiernym spowolnieniem przebudowy kości, a efekt przeciwzłamaniowy u osób leczonych przewlekłe po 8-9 latach pozostaje taki sam jak w pierwszych 1-3 latach terapii.

Alendronian stosowany raz w tygodniu w dawce 70 mg powoduje taki sam wzrost masy kostnej i hamowanie obrotu kostnego, jak dawka 10 mg podawana codziennie. Takie dawkowanie poprawia długoterminową akceptację leczenia i stanowi znaczne ułatwienie w leczeniu.<sup>15</sup>

W Polsce alendronian jest zarejestrowany do profilaktyki i leczenia osteoporozy pierwotnej i posteroiowej u kobiet i mężczyzn w dawce 10 mg/24 h oraz 70 mg raz w tygodniu.

*Rizedronian* to aminobisfosfonian z rodnikiem pierścieniowym pozbawiony niekorzystnego działania na mineralizację kości. W badaniach klinicznych prowadzonych u kobiet w wieku od 5 lat po menopauzie do 85 r.ż. z dwoma lub więcej złamaniami trzonów kręgowych lub z jednym złamanym kręgiem i obniżoną masą kostną w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub szyjce kości udowej T-score < 2,0, rizedronian podawany w dawce 5 mg/24 h już po 6 miesiącach spowodował wzrost BMD w kręgosłupie i szyjce kości udowej. Po 3 latach leczenia uzyskano ograniczenie liczby nowych złamań kręgow o 49%, przy czym po pierwszym roku już o 65%, a złamań pozakręgowych o 39%.<sup>16</sup> Wpływ leczenia rizedronianem na ryzyko złamania szyjki kości udowej u starszych kobiet oceniano w randomizowanych badaniach HIP. Podczas trzyletniej obserwacji kobiet w wieku 70-79 lat z T-score szyjki kości udowej poniżej -4,0 albo poniżej -3,0, ale z obecnością klinicznych pozaszkieletowych czynników złamania biodra, stwierdzono redukcję ryzyka złamania bliższej nasady kości udowej o 30%. Nie obserwowano natomiast zmniejszenia liczby złamań biodra u kobiet zakwalifikowanych do próby HIP tylko na podstawie czynników ryzyka, ale bez niskiej BMD. Wskazuje to na zasadność wdrażania leczenia rizedronianem tylko u kobiet z niską masą kostną.<sup>17</sup>

W dotychczasowych obserwacjach z rizedronianem wykazano, że efekt przeciwzłamaniowy utrzymuje się co najmniej 7 lat. Stwierdzono także, że dawka 35 mg lub 50 mg podawana raz na tydzień kobietom leczonym uprzednio przez 2 lata dawką 5 mg/24 h doprowadza do takich samych przyrostów masy kostnej (4%). Wskazuje to na możliwość stosowania tej dawki w leczeniu osteoporozy.<sup>18</sup>

Rizedronian zarejestrowano w Polsce do profilaktyki i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej oraz posteroiowej u kobiet i mężczyzn w dawce 5 mg/24 h.

### Kalcytonina

Kalcytonina, peptyd produkowany przez komórki C tarczycy, obniża resorpcję kostną poprzez bezpośrednie ha-

mowanie aktywności osteoklastów. W leczeniu osteoporozy stosuje się kalcytoninę łososiową, która znacznie silniej niż ludzka hamuje resorpcję kości. W pięcioletnim badaniu PROOF, które objęło 1225 kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą i złamaniami (od 1 do 5 złamań kręgow), podawano kalcytoninę donosową przez 5 lat w dawkach 100, 200, lub 400 j.m./24 h. Tylko podawanie 200 j.m./24 h kalcytoniny pozwoliło zmniejszyć częstość złamań trzonów kręgow o 33% w porównaniu z placebo. Nie wykazano wpływu leczenia kalcytoniną na ryzyko złamań obwodowych.<sup>19</sup> Kalcytonina ma również działanie przeciwbólowe, co jest wykorzystywane w leczeniu osób z nowym złamaniem osteoporotycznym. Tolerancja leku jest bardzo dobra. Objawy niepożądane występujące częściej po podaniu parenteralnym to: zaczerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia, nudności, bóle brzucha; po aerozolu donosowym podrażnienie śluzówki.

Kalcytonina jest zarejestrowana do leczenia osteoporozy. Postać donosowa – 200 j.m./24 h, podskórnie lub domięśniowo – 100 j.m./24 h.

### Leki anaboliczne

Znaczna różnorodność leków antyresorpcyjnych kontrastuje ze skromną liczbą preparatów stymulujących tworzenie nowej tkanki kostnej. Tymczasem tylko leki o silnym działaniu anabolicznym stwarzają szansę na odtworzenie struktury szkieletu i efektywne zmniejszenie częstości złamań kośćca u osób z zaawansowaną osteoporozą. Najbardziej obiecujący jest parathormon i stront. Stosowany od kilkudziesięciu lat fluorek sodu nie zyskał akceptacji w leczeniu osteoporozy ze względu na wątpliwości co do skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

**Fluorek sodu (NaF)** to najstarszy lek używany w anabolicznej terapii osteoporozy (zawiera 45,2% fluoru elementarnego). Mechanizm działania nie został w pełni poznany. Wiadomo, że kluczowe znaczenie ma bezpośrednie oddziaływanie fluoru (F) na aktywność metaboliczną osteoblastów.

Większość badań klinicznych z zastosowaniem fluorku sodu wykazuje, że tylko 25-30% pacjentów reaguje na leczenie fluorem. Manifestuje się to wzrostem BMD kręgosłupa (kości gąbczastej), przy nikłym oddziaływaniu w strukturach szkieletu bogatych w kość zbitą. Wyniki obserwacji klinicznych, w których podawano fluorek sodu w wysokich dawkach sięgających 75 mg, wskazują, że liczba nowych złamań kręgosłupa nie zmniejsza się, a liczba złamań biodra może wzrastać. Jest to wynikiem długotrwałej ekspozycji na wysokie stężenie fluorków, co powoduje zwiększoną porowatość kości korowej oraz wzrost kruchości i zmniejszenie zdolności pochłaniania energii przez tkankę kostną. Należy podkreślić, że ryzyko złamań obwodowych pod wpływem terapii fluorkiem sodu można zminimalizować przez równoczesne podawanie wapnia i witaminy D.

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane to zaburzenia ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, a niekiedy bóle kończyn dolnych i osłabienie siły mięśniowej. Wysoki odsetek osób opornych na terapię oraz stosunkowo liczne działania niepożądane powodują, że podawanie związków fluoru jest kontrowersyjne; w wielu

krajach nie są one dopuszczone do terapii.

Wyniki badań ostatnich lat dowodzą jednak, że fluorek sodu może być skutecznym lekiem – pod warunkiem odpowiedniego doboru preparatu, jego dawek i sposobu stosowania, które zapewnią stężenie fluoru w surowicy w granicach 5-10  $\mu\text{mol/l}$  (95-190 ng/ml). Utrzymanie takiego stężenia zapewnia efektywne stymulowanie aktywności osteoblastów, a zarazem utrzymanie prawidłowej struktury i mineralizacji tkanki kostnej. Cel ten można osiągnąć podając 30-45 mg fluorku sodu w dawkach podzielonych lub preparatów wolno uwalniających fluor i umożliwiających jego absorpcję dopiero w jelicie cienkim. Nowe postacie fluorku sodu i ograniczenie dawek preparatu zmniejszają liczbę działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz zapewniają zachowanie właściwej jakości tkanki kostnej. Fakt, że stosowanie małych dawek wolno uwalnianego fluorku sodu powoduje – poza wyraźnym zwiększeniem BMD – zmniejszenie liczby złamań kręgosłupa (o 50%) spowodował ponowne zainteresowanie tym lekiem. Należy jednak pamiętać o konieczności równoczesnej substytucji wapnia i witaminy D w celu zapobieżenia osteomalacji. Wskazane są też przerwy w podawaniu fluorku sodu sięgające łącznie 2-4 miesięcy w ciągu roku. Z uwagi na ryzyko kumulacji fluorków w kości, czas ich podawania nie powinien być dłuższy niż 3-4 lata.<sup>20</sup> Należy również kontrolować stopień wydolności nerek.

W Polsce NaF nie jest powszechnie zalecany w terapii osteoporozy. W niektórych przypadkach może on być jednak zastosowany jako „wstawka” leczenia anabolicznego w terapii antyresorpcyjnej, zwłaszcza u osób starszych z osteoporozą kręgosłupa.

**Parathormon (PTH)**, jako hormon wydzielany przez przytarczycę w sposób ciągły, w nadmiarze nasila resorpcję kości (na przykład w pierwotnej nadczynności przytarczyc). Podawany cyklicznie, pulsacyjnie, we wstrzyknięciach przejawia silne działanie anaboliczne na kość. Oznacza to, że biologiczne skutki działania PTH zależą od czasu, w jakim jego stężenie przekracza poziom podstawowy. Pulsacyj-

ne podawanie parathormonu przywraca odporność tkanki kostnej na złamanie poprzez stymulację kościotworzenia na powierzchni kości, pogrubienie warstwy korowej i zwiększenie średnicy zachowanych beleczek kostnych oraz, prawdopodobnie, przez odbudowywanie ciągłości beleczek kostnych i połączeń międzybeleczkowych. W kontrolowanym placebo, prospektywnym badaniu klinicznym, obejmującym 1637 kobiet po menopauzie z zaawansowaną osteoporozą manifestującą się złamaniami trzonów kręgow, stosowano codzienne wstrzyknięcia podskórne 20  $\mu\text{g}$  lub 40  $\mu\text{g}$  rekombinowanego ludzkiego parat-hormonu, fragment 1-34 (rhPTH 1-34, teriparatide) wraz z doustną podażą wapnia i witaminy D. Po 19 miesiącach terapii uzyskano znamiennej redukcję ryzyka nowych złamań trzonów kręgow (o 65% i 69% odpowiednio dla obu dawek). Ryzyko złamań pozakręgowych zmniejszyło się dla obu dawek o 53%.<sup>21</sup> Badania kliniczne nad długoterminową skutecznością teriparatidu skrócono po odkryciu, że skrajnie wysokie dawki rhPTH 1-34 indukują u szczurów rozwój osteosarcoma. Wykazano jednak, że ten typ nowotworu występuje jedynie u gryzoni eksponowanych od urodzenia na wysokie dawki parathormonu. W badaniach klinicznych przeprowadzonych u ponad 1000 pacjentów, leczenie parathormonem lub jego fragmentami trwające do 3 lat nie zwiększało częstości występowania nowotworów kości ani innych tkanek. Efekt przeciwlamaniowy parathormonu utrzymuje się nawet po 18 miesiącach po odstawieniu leku. W badaniach klinicznych rhPTH stosowano nie tylko u kobiet, ale i u mężczyzn.<sup>22</sup> Wzrost BMD w kręgosłupie lędźwiowym i szyjce kości udowej był porównywalny z uzyskanym u kobiet. Stosowanie PTH w czasie badań klinicznych nie wiązało się z wystąpieniem poważnych objawów niepożądanych (sporadycznie obserwowano bóle głowy, nudności, tachykardię). Doświadczenia z praktyki lekarskiej są jednak na razie zbyt skąpe. Dzięki badaniom klinicznym parathormon uzyskał rejestrację do leczenia ciężkiej osteoporozy u obu płci (w USA przez 2 lata, w niektórych krajach Europy – przez 18 miesięcy, a w Polsce jeszcze nie).

**Stront.** Już w latach 50. stwierdzono, że podawanie małych dawek soli strontu pacjentom z osteoporozą powoduje wzrost uwapnienia kręgow, jakkolwiek oceny dokonywano za pomocą badań radiologicznych. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że związki strontu mogą zarówno hamować resorpcję, jak i stymulować tworzenie nowej tkanki kostnej. Następuje to przez zwiększenie liczby i aktywności osteoblastów, a zarazem ograniczenie różnicowania, dojrzewania i aktywności resorpcyjnej osteoklastów. Międzynarodowe wielośrodkowe, podwójnie ślepe, randomizowane, pod kontrolą placebo badania kliniczne nad skutecznością i tolerancją ranelatu strontu (RS), podawanego doustnie w dawce 2,0 g/24 h kobietom z osteoporozą pomenopauzalną, wykazały skuteczność w redukowaniu liczby złamań.<sup>23</sup>

W badaniu SOTI oceniano skuteczność terapii ranelatem strontu u 1649 kobiet średnio w wieku 69,7 lat, z T-score  $\leq -3,5$  i z przebytymi złamaniami kręgow. Ranelat strontu w pierwszym roku zmniejszył ryzyko nowych złamań kręgow o 49%, a po trzech latach o 41%, zaś ryzyko klinicznych nowych złamań kręgow odpowiednio o 52% i 38% – w porównaniu z placebo. Terapia skutecznie łagodziła bóle pleców, zmniejszała utratę wzrostu oraz powodowała wzrost BMD zarówno w szyjce kości udowej, jak i kręgosłupie (po 3 latach) odpowiednio o 8,3% i 14,4%.<sup>24</sup>

W badaniu TROPOS oceniano wpływ ranelatu strontu na częstość występowania złamań pozakręgowych, w tym bliższej nasady kości udowej u 5091 osób, w wieku średnio 76,8 lat, z T-score średnio  $-3,1$  i co najmniej jednym złamaniem pozakręgowym lub z klinicznymi czynnikami ryzyka złamań. Ranelat strontu po trzech latach terapii zmniejszył (w porównaniu z grupą placebo) ryzyko nowych złamań pozakręgowych o 16%, w tym złamań biodra o 41% i spowodował wzrost BMD w szyjce kości udowej o 8,2% oraz w kręgosłupie o 14,7%, przy bardzo dobrej tolerancji leku.<sup>25</sup>

Stront nie jest jeszcze zarejestrowany w Polsce do leczenia osteoporozy.

## Wybór leczenia

Po ustaleniu wskazań do rozpoczęcia leczenia osteoporozy należy wdrożyć leczenie farmakologiczne. Wybór postępo-

wania jest związany z wiekiem i współistniejącymi zagrożeniami. W podjęciu decyzji pomagają nie tylko znajomość wyników prób klinicznych, w których wykazano skuteczność przeciwwłamaniową leków, ale także analiza, w jakim wieku oraz po jakim czasie leczenia ujawniały się ich korzystne działania. Dopiero na tej podstawie można adresować poszczególne leki do osób wymagających farmakoterapii.

Terapia hormonalna może być postępowaniem z wyboru w hamowaniu ubytku masy kostnej u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym, szczególnie z nasilonymi objawami wypadowymi, z ograniczeniem czasu ich stosowania do 60 roku życia.

Raloksyfen stanowi alternatywę w prewencji osteoporozy u kobiet kilka lub kilkanaście lat po menopauzie, bez objawów wypadowych. Ponieważ nie ma górnej granicy wieku jego stosowania, lek jest naturalnym następcą terapii hormonalnej u kobiet po 60 roku życia. Raloksyfen zmniejsza nie tylko ryzyko złamań trzonów kręgowych, ale również zagrożenie rakiem gruczołu piersiowego, a także ogranicza powikłania miażdżycy.

Aminobisfosfoniany wykazują dużą skuteczność w ograniczeniu liczby nowych złamań w obrębie zarówno szkieletu osiowego, jak i obwodowego. Zalecane są zatem do leczenia osteoporozy u chorych z zaistniałymi złamaniami, osób starszych, u których ryzyko złamania szyjki kości udowej wzrasta z wiekiem.

Kalcytonina wykazuje korzystne działanie przeciwwłamaniowe w obrębie trzonów kręgowych u osób z osteoporozą i ujawnionymi już złamaniami, a także działanie przeciwbólne. Powinno się zatem rozważyć jej stosowanie u osób starszych ze złamaniem kości we wczesnym okresie.

Parathormon i stront budzą nadzieję na możliwość stosowania (po rejestracji) u osób z zaawansowaną osteoporozą z licznymi złamaniami.

W przypadku fluorku sodu brak jednoznacznych pozytywnych danych pozwalających na jego rekomendację w leczeniu osteoporozy. Wymaga to dalszych badań z uwzględnieniem dawki i czasu jego stosowania.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Ewa Marciniowska-Suchowierska, Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych CMKP, ul. Czerniakowska 231, 00-461 Warszawa, tel. (022)628-69-50, faks 622-79-81, e-mail: ejmasuch@acn.waw.pl

## Piśmiennictwo

1. Kanis JA, Black D, Cooper C et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2002;13:527-536.
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone* 2002;31:26-31.
3. Lindsay R. Detection, prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Guidelines for clinicians – Update 2002. *NOF International Symposium on Clinical Aspects of Osteoporosis* 2002; Hawaii.
4. Consensus on Osteoporosis. 2nd Central European Osteoporosis Societies Guidelines 2003; Lacrima, Budapest.
5. Badurski J, Czerwiński E, Gimiński J. i wsp. Stanowisko Rady Naukowej Polskiej Fundacji Osteoporozy wobec diagnostyki i leczenia osteoporozy – czerwiec 2002. *Postępy Osteoartrologii* 2002;13:9-10.
6. Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, et al. Antiresorptive treatment postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002;23(1):16-37.
7. Dziedzic-Gocławska A, Kamiński A. Mechanizmy działania bisfosfonianów na komórki tkanki kostnej. *Terapia* 2001;11:23-27.
8. Fleisch H. *Actions. In book. Bisphosphonates in bone disease. 4th edition. Academic Press, 2000*

9. Cranney A, Guyatt G, Królicki N, et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;12:140-151.

10. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. N Engl J Med* 1998;338:485-492.
11. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996;348:1535-1541.
12. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double blind, randomized, controlled trial. *Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Ann Intern Med* 1998;128:253-261.
13. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343(9):604-610.

*Dokończenie piśmiennictwa na str. 36*