

Farmakoterapia parenteralna i doustna w zapobieganiu złamaniom w przebiegu osteoporozy pomenopauzalnej

Parenteral and oral pharmacotherapy in prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal osteoporosis

Katarzyna Pawlak-Buś^{1, 2}, Piotr Leszczyński^{1, 2}

¹Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Wielospecjalistyczny Szpital im. J. Strusia w Poznaniu; ordynator Oddziału: dr hab. n. med. Piotr Leszczyński

²Pracownia Chorób Metabolicznych Kości i Tkanki Łącznej, Klinika Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; kierownik Pracowni: dr hab. n. med. Piotr Leszczyński

Przeгляд Menopauzalny 2013; 3: 271–277

Streszczenie

Dostępne obecnie leki stosowane w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej mogą wprowadzać lekarzy w zakłopotanie podczas wykonywania codziennej praktyki klinicznej. Wiele leków, które mogą być stosowane doustnie lub parenteralnie, ma odmienny mechanizm działania i może obecnie powodować więcej problemów przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia niż w przeszłości. Potwierdza to potrzebę specyficznych rekomendacji dotyczących tego, jak, kiedy i kogo leczyć w osteoporozie pomenopauzalnej zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych. Praca przekazuje łatwo dostępne i zwarte informacje na temat leków antyresorpcyjnych, które mogą być stosowane przez lekarzy klinicystów w praktyce.

Słowa kluczowe: osteoporoza pomenopauzalna, zapobieganie złamaniom, bisfosfoniany, denosumab, ranelinian strontu, raloksifen, teryparatyd.

Summary

Currently available drugs for the management of postmenopausal osteoporosis can confuse clinicians in daily practice. The number of new oral and therapeutic agents with a different mechanism of action can make a clinical decision to start more complex treatment than previously. This may confirm that in order to know how, when and whom to treat in postmenopausal osteoporosis, specific recommendations based on medical scientific evidence are needed. This manuscript offers compact and easily available information about antiresorptive drugs which can be used by physicians in clinical practice.

Key words: postmenopausal osteoporosis, fracture prevention, bisphosphonates, denosumab, strontium ranelate, raloxifene, teriparatide.

Współczesne możliwości terapeutyczne zapobiegania złamaniom poszerzają się z roku na rok. Dotychczas jedyną powszechną terapią doustnym alendronianem znajduje alternatywę zarówno w nowych rodzajach terapii doustnej, jak i w immunoterapii tzw. lekami biologicznymi. Stąd też coraz więcej wątpliwości i dyskusji co do wskazań, ale też rzetelnych danych, które stanowią wskazówkę do rozwiązywania codziennych dylematów klinicznych. Istnieje wiele rekomendacji dotyczących leczenia osteoporozy, jednak nie wszystkie są spójne i akceptowalne przez lekarzy praktyków. Kiedy leczyć, jaki preparat wybrać, jak długo leczyć, w jaki sposób

monitorować efekty terapii, jak zmieniać preparaty? To pytania, na które odpowiedź może być trudna, a czasami wręcz niemożliwa przy współczesnym stanie wiedzy medycznej.

Podejmując decyzję o leczeniu pacjenta z osteoporozą, analizuje się zarówno czynniki ryzyka złamań, jak i obecność wcześniejszych złamań niskoenergetycznych. Istotna jest również bardzo niska gęstość mineralna kości (*bone mineral density* – BMD), którą ocenia się standardowo w badaniu densytometrycznym części lędźwiowej kręgosłupa i/lub kości udowej. Równie ważne w przypadku leków antyresorpcyjnych są: droga poda-

Adres do korespondencji:

Piotr Leszczyński, Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Wielospecjalistyczny Szpital im. J. Strusia w Poznaniu, ul. Szwajcarska 3, 61-001 Poznań, e-mail: piotr_leszczyński@wp.pl

nia i wybór pomiędzy lekiem doustnym a podawanym parenteralnie dożylnie lub podskórnie. Istnieją różne algorytmy i schematy oceniające prawdopodobieństwo ryzyka złamania na podstawie analizy czynników ryzyka. Najbardziej proste i jednoznaczne mają szansę na zastosowanie w codziennej praktyce lekarskiej (ryc. 1).

Leki wpływające na metabolizm tkanki kostnej i stosowane w zapobieganiu złamaniom można podzielić na następujące grupy: hamujące resorpcję kości, pobudzające tworzenie tkanki kostnej oraz te, które wpływają na oba mechanizmy jednocześnie (tab. I).

Wydaje się, że potrzeba stworzenia swoistej homeostazy w obrębie tkanki kostnej poprzez wpływanie nie tylko na hamowanie resorpcji, lecz także na tworzenie nowej kości jest motorem w rozwoju badań nad nowymi lekami o działaniu anabolicznym lub anaboliczno-resorpcyjnym [1, 2].

A. Do leków hamujących resorpcję kości zaliczane są:

- bisfosfoniary (alendronian, rizedronian, ibandronian, zoledronian),

- denosumab – pierwszy lek biologiczny będący swoistym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2,
- selektywny modulator receptora estrogenowego (raloksyfen),
- kalcytonina łososiowa – ma obecnie niewielkie zastosowanie kliniczne.

B. Do leków pobudzających tworzenie kości zalicza się:

- parathormon (teryparatyd cząsteczka 1-34 PTH lub 1-84 PTH).

C. Do leków o podwójnym mechanizmie działania zalicza się:

- ranelinian strontu – zarejestrowany do leczenia osteoporozy jedynie w Europie.

Leki antyresorpcyjne

To zdecydowanie najliczniejsza i najbardziej różnorodna grupa leków. W stosowaniu różnych bisfosfoniarów mamy największe, bo blisko 30-letnie doświadczenie zarówno w profilaktyce przerzutów osteolitycznych do kości, jak i w leczeniu osteoporozy pomenopauzal-



Ryc. 1. Algorytm oceny czynników ryzyka i prawdopodobieństwa wystąpienia złamania osteoporotycznego

Tab. I. Preparaty stosowane w terapii osteoporozy pomenopauzalnej

Lek		Dawka	Droga podania	Siła resorpcji kości	Siła tworzenia kości
Antyresorpcyjny	alendronian	70 mg/tydz.	p.o.	↓↓↓	↓↓↓
	rizedronian	35 mg/tydz.	p.o.	↓↓↓	↓↓↓
	ibandronian	150 mg/ mies.	p.o.	↓↓↓	↓↓↓
		3 mg/3 mies.	i.v.	↓↓↓	↓↓↓
	zoledronian	5 mg/rok	i.v.	↓↓↓	↓↓↓
	raloksyfen	60 mg/dobę	p.o.	↓↓	↓↓
	denosumab	60 mg/6 mies.	s.c.	↓↓↓↓	↓↓↓
Anaboliczny	parathormon	20 µg/dobę	s.c.	↑↑	↑↑↑
Antyresorpcyjny i anaboliczny	ranelinian strontu	2 g/dobę	p.o.	↓	↑

nej. Pozostają one wciąż lekami pierwszego rzutu w zapobieganiu złamaniom. Wśród wszystkich leków antyresorpcyjnych znajdują się zarówno preparaty doustne, dożylnie, jak i podawane podskórnym. Mechanizm działania preparatów antyresorpcyjnych polega na hamowaniu w różny sposób czynności kościogubnej osteoklastów i tym samym zmniejszeniu obrotu kostnego. Warto zwrócić uwagę, że podanie leku antyresorpcyjnego wymaga prawidłowej homeostazy wapniowej. Dlatego też w leczeniu codziennym ważna jest odpowiednia suplementacja wapniem i witaminą D₃, z okresową kontrolą ich stężeń w surowicy. Należy także zawsze uwzględnić wpływ różnych chorób i stosowanych leków mogących mieć istotne znaczenie w utrzymaniu równowagi wapniowej czy prawidłowego stężenia 25(OH) D₃.

Bisfosfoniary

Obecnie złotym standardem leczenia osteoporozy jest stosowanie 70 mg alendronianu lub 35 mg rizedronianu doustnie raz w tygodniu. Należy jednak pamiętać, że dawkami zarejestrowanymi poddanymi badaniami klinicznym w standardzie RCT (*randomised clinical trials*) są odpowiednio: 10 mg i 5 mg na dobę alendronianu i rizedronianu. W warunkach polskich w praktyce codziennej znacząca większość pacjentów otrzymuje tylko generyczne formy obu leków. Czy jest to rzeczywiście najlepsze i najskuteczniejsze leczenie? Niestety, podstawowym problemem związanym z przyjmowaniem bisfosfoniary – szczególnie preparatów odtwórczych – jest ich znikoma biodostępność. Wchłanianie bisfosfoniary z przewodu pokarmowego jest bardzo małe (0,2–1,2% dawki oryginalnego leku doustnego). Dostępne preparaty generyczne takich szczegółowych i bezdyskusyjnych danych albo nie mają w ogóle, albo są one niepełne. Dlatego też tak duże znaczenie kliniczne ma problem skuteczności leczenia powszechnie stosowanymi preparatami generycznymi.

Zastosowanie nowych leków dożylnych zwiększa istotnie biodostępność bisfosfoniary i w wielu sytuacjach klinicznych powinno być leczeniem preferowanym czy nawet pierwszorazowym. Alendronian i rizedronian są lekami doustnymi stosowanymi raz w tygodniu, ibandronian występuje w postaci doustnej w dawce 150 mg do stosowania raz w miesiącu. Należy także pamiętać, że aż 75% pacjentek z osteoporozą nie kontynuuje leczenia preparatami doustnymi już w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii, również po złamaniu. Z wielu publikowanych badań wynika również, że pacjentki bardziej preferują leczenie dożylnie niż doustne [3–5] (ryc. 2.).

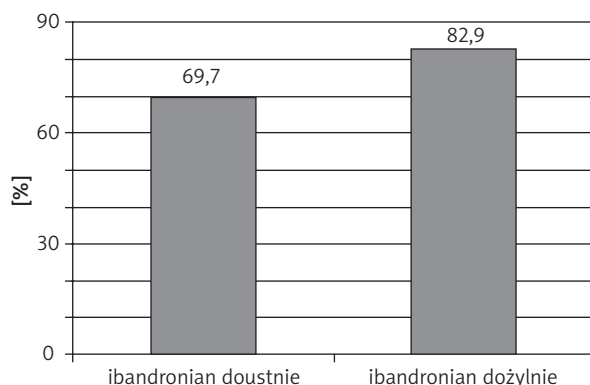
Terapia parenteralna może z powodzeniem zastąpić doustną, szczególnie przy występowaniu przeciwwskazań do tego drugiego rodzaju leczenia. Najczęściej mamy z tą sytuacją do czynienia w przypadku pacjentów obciążonych wieloma schorzeniami dodatkowymi i stosującymi wiele innych leków. Poza tym obecność

innych czynników mogących dodatkowo ograniczać biodostępność bisfosfoniary doustnych, a przede wszystkim nieosiąganie spodziewanych efektów już podczas 6–12-miesięcznej terapii, jest zdecydowanym wskazaniem do zmiany drogi podania danego preparatu.

Wśród leków do stosowania parenteralnego do wyboru są obecnie dwa preparaty bisfosfoniary: kwas ibandronowy podawany dożylnie w dawce 3 mg raz na 3 miesiące w postaci kilkunastosekundowej iniekcji oraz kwas zoledronowy w dawce 5 mg do stosowania również dożylnie, jednak raz w roku w infuzji 15-minutowej [6]. Oprócz zdecydowanie większej wygody dla pacjentów, zaletą leczenia parenteralnego jest na pewno potencjalnie większa skuteczność takiej terapii, poprawa współpracy z pacjentem, lepsza tolerancja leku, pełna dostępność biologiczna preparatu przy dobrym profilu bezpieczeństwa i znikomych objawach niepożądanych. Przy braku skuteczności leczenia dożylnie bisfosfoniary (złamanie, znaczący spadek BMD) następcze podawanie leków doustnych z tej grupy mija się z celem. Stosowanie preparatów dożylnych może czasami indukować tzw. zjawisko ostrej fazy i tym samym powodować gorączkę oraz bóle mięśniowo-stawowe, które jednak szybko ustępują i są efektem tylko pierwszego podania leku. Zjawisko takie leczy się standardowo, podając objawowo leki przeciwgorączkowe i przeciwzapalne.

Poszczególne preparaty bisfosfoniary są porównywalne pod względem skuteczności przeciwwłamaniowej, zmniejszają ryzyko wystąpienia złamań trzonów kręgowych, szyjki kości udowej oraz złamań pozakręgowych [1] (tab. II).

Alendronian, rizedronian i zoledronian są lekami zarejestrowanymi do leczenia nie tylko osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet, lecz także osteoporozy u mężczyzn i osteoporozy po stosowaniu kortykosteroidów. Kwas zoledronowy jako jedyny preparat bisfosfoniary ma



Ryc. 2. Preferencja wyboru preparatu doustnego i dożylnego ibandronianu (Lewicki EM, *et al.* Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label, prospective evaluation. *Clin Ther* 2008; 30: 605-621)

Tab. II. Porównanie wpływu poszczególnych leków na osteoporozę na ryzyko wystąpienia złamania

Grupa	Wpływ na ryzyko złamań trzonów kręgow		Wpływ na ryzyko złamań pozakręgowych	
	T-score < -2,5	po złamaniu kręgu	T-score < -2,5	po złamaniu kręgu
alendronian	+	+	BD	+(k. udowa)
rizedronian	+	+	BD	+(k. udowa)
ibandronian	BD	+	BD	+*
zoledronian	+	+	BD	BD (+**)
ETZ	+	+	+	+
raloksyfen	+	+	BD	BD
teryparatyd	BD	+	BD	+
denosumab	+	+	+	BD
ranelinian	+	+	+(k. udowa)	+(k. udowa)

ETZ – estrogenowa terapia zastępcza; BD – brak danych

+* analiza w niejednorodnej grupie pacjentów

+** analiza post hoc

udowodnioną skuteczność w redukcji złamań zarówno u kobiet, jak i mężczyzn już po złamaniu kości udowej i udowodnioną 30-procentową redukcję śmiertelności w ciągu 3 lat po złamaniu [6]. Dane te przemawiają za jak najszybszym zastosowaniem terapii parenteralnej po złamaniu, zwłaszcza wobec ostatnich doniesień o skuteczności przeciwbólowej bisfosfonianów i tym samym poprawie komfortu życia w tej grupie chorych. Czas trwania bezpiecznego leczenia jest równy czasowi trwania badań klinicznych z poszczególnym preparatem. Obecnie uważa się, że bisfosfoniany stosuje się do 5 lat, a następnie po szczegółowej analizie kosztów takiego leczenia, jego skuteczności i potencjalnego ryzyka, można taką terapię przedłużyć na kolejne 3–5 lat. Nie ma żadnych danych, które mogą rekomendować bezpieczeństwo i skuteczność podawania bisfosfonianów w łącznym cyklu powyżej 10 lat bez przerwy. Dopuszczalne i obecnie coraz częściej preferowane jest natomiast stosowanie przerw w leczeniu (*drug holiday*) [1–4].

Przeciwwskazania do terapii przy użyciu tej grupy leków należą głównie udokumentowane istotne schorzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, obniżony

poziom wapnia i witaminy D₃ w surowicy (istotny początek terapii) oraz skrajna niewydolność nerek [1, 2] (tab. III).

Obecnie rekomenduje się wczesne podanie bisfosfonianów we wtórnej profilaktyce po złamaniu. Jednocześnie nie ma jakichkolwiek podstaw do zalecenia przerwania już stosowanej terapii tuż po złamaniu, jeżeli wystąpi ono na początku leczenia. Co więcej, nie udowodniono niekorzystnego wpływu leczenia kwasem zoledronowym na gojenie się złamania kości udowej po wczesnym dożylnym podaniu nawet w okresie 14–90 dni po złamaniu [6, 7].

Ostatnio szeroko omawianym „problemem” podczas długotrwałego leczenia bisfosfonianami jest występowanie martwicy kości żuchwy. To jednak bardzo rzadka sytuacja kliniczna, niebędąca „klasycznym” powikłaniem tego rodzaju leczenia, tym bardziej że nie ma żadnych wiarygodnych danych o występowaniu tego rodzaju martwicy w populacji zdrowej. Zupełnie inna jest sytuacja podczas leczenia bisfosfonianami w onkologii klinicznej. W tym przypadku jest to standardowa profilaktyka przerzutów osteolitycznych do kości, a bisfosfoniany stosowane są w dużych dawkach i często

Tab. III. Przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów

Przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów drogą doustną:
istotne krwawienie wymagające przetoczeń krwi w ciągu ostatniego roku
udokumentowana nawracająca lub aktywna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy
udokumentowana dyspepsja lub refluks żołądkowo-przełykowy bez poprawy po leczeniu IPP lub blokerami receptorów H ₂
udokumentowane zwężenie, achalazja lub zaburzenia motoryki przełyku
Przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów zarówno drogą doustną, jak i dożylną:
niewydolność nerek – klirens kreatyniny < 35 ml/min
hipokalcemia – stężenie wapnia < 1,99 mmol/l
AlAT 2–3-krotnie powyżej górnej granicy normy
leukopenia < 2,5 G/l.
hipoalbuminemia < 3,0 g/dl
zmniejszenie stężenia witaminy D ₃ ; 25(OH)D ₃ < 24 nmol/l

długotrwałe, dlatego martwica żuchwy może wystąpić w 1–12% przypadków już po 36 miesiącach leczenia. Powikłanie to jest zależne od dawki kumulacyjnej bisfosfonianów oraz czasu trwania terapii [1].

Złamania atypowe spotyka się przede wszystkim na kości udowej (*unusual mid-shaft long bone fractures*) i mogą być związane z długotrwałym leczeniem bisfosfonianami. Jednak badania histologiczne z całą pewnością nie potwierdziły wzrostu liczby mikrozłamań po stosowaniu alendronianu dłużej niż 5 lat. Z kolei badania epidemiologiczne potwierdzają, że ten typ złamań wynika raczej z osteoporozy samej w sobie niż z leczenia bisfosfonianami. Niemniej różne rekomendacje i zalecenia zwracają uwagę na ten typ złamań po długiej terapii, szczególnie u tych pacjentów, którzy zgłaszają nietypowe bóle kości długich, w tym kości udowych. W diagnostyce można stosować konwencjonalne radiogramy oraz densytometrię kości udowej metodą DXA [7–9].

Denosumab

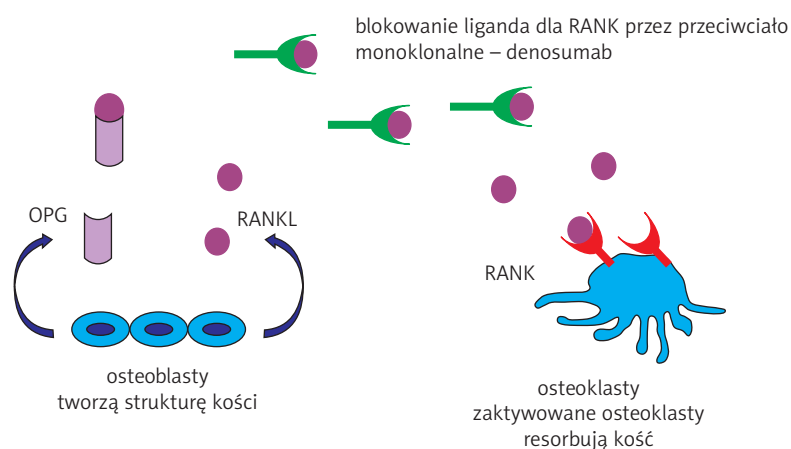
Denosumab jest pierwszym preparatem nowoczesnej technologii przeciwciał monoklonalnych, zastosowanym w terapii osteoporozy pomenopauzalnej. Immunoterapia, będąca ważną i ciągle rozwijającą się dziedziną biomedycyny, wykorzystuje w klinice specyficzne przeciwciała przeciwko konkretnym aktywnym cząsteczkom. Terapia przeciwciałami monoklonalnymi coraz szerzej wnika w medycynę modyfikującą metabolizm tkanki kostnej. Denosumab to w pełni ludzkie przeciwciało, należące do klasy IgG2. Jego działanie polega na blokowaniu liganda dla RANK (*receptor activator of NF- κ B ligand*), co uniemożliwia działanie osteoprotegeryny i hamuje czynność oraz aktywność resorpcyjną osteoklastów (ryc. 3).

Lek jest preparatem podawanym podskórnie w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy. Ze względu na szybkie i skuteczne działanie u kobiet po menopauzie, denosumab może pretendować do roli leku pierwszego rzutu, ale nie zawsze jest tak pozycjonowany w rekomendacjach. Lek nie akumuluje się w tkance kostnej i obecnie uważa się, że działanie denosumabu po odstawieniu leczenia jest zupełnie odwracalne. Stosowanie leku zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań trzonów kręgowych oraz złamań pozakręgowych, w tym kości udowej u kobiet w okresie pomenopauzalnym z niską gęstością mineralną kości, ale także po złamaniach osteoporotycznych. Stanowi on alternatywę dla preparatów z grupy bisfosfonianów, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, może być również zastosowany po wykazaniu nieskuteczności bisfosfonianów. Podczas podawania leku w ciągu 3 lat nie stwierdza się istotnych klinicznie działań niepożądanych. Jest dobrze tolerowany, w miejscu wstrzyknięcia rzadko występuje zapalenie tkanki podskórnej. Nie ma wiarygodnych danych z obserwacji wieloośrodkowych o zwiększeniu ryzyka wystąpienia infekcji czy rozwoju nowotworów. Udowodniono także, że stosowanie denosumabu spełnia kryterium określonych kosztów leczenia, ale także efektywności [1, 10, 11].

Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM)

Przykładem leku z tej grupy jest raloksyfen – obecnie z powodu problemów refundacyjnych bardzo rzadko stosowany w Polsce. Blokuje i jednocześnie aktywuje on receptory estrogenowe, zmniejszając ryzyko złamań trzonów kręgowych u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Specyficzny mechanizm działania agonistyczno-antago-

Mechanizm działania denosumabu układ OPG – RANK – RANKL



OPG – osteoprotegeryna

RANK – receptor aktywatora czynnika jądrowego κ B

RANKL – ligand dla receptora aktywatora czynnika jądrowego κ B

Ryc. 3. Mechanizm molekularnego działania denosumabu

nistyczny powoduje dodatkowo, że raloksyfen hamuje rozplam endometrium, zmniejsza ryzyko rozwoju raka piersi, ale może zwiększać niebezpieczeństwo wystąpienia zmian zakrzepowo-zatorowych i nasilać tzw. objawy wypadowe. Profil pacjenta, który powinien być leczony raloksyfenem w dawce 60 mg/dobę jest następujący:

- kobieta w wieku pomenopauzalnym bez miesiączki od ponad 12 miesięcy,
- niska gęstość mineralna kości odpowiadająca w densytometrii T-score < -2,5 SD,
- wysokie ryzyko wystąpienia miażdżycy i choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego,
- wysokie ryzyko rozwoju estrogenozależnego raka piersi.

Niestety, stosowanie raloksyfenu nie zmniejsza ryzyka wystąpienia złamania kości udowej, a nowe pochodne z grupy SERM nie zostały do tej pory zarejestrowane w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej [1, 2, 12].

Hormonoterapia estrogenami

Stosowanie terapii estrogenowej redukuje ryzyko wystąpienia złamań, w tym złamań kości udowej oraz hamuje rozwój raka okrężnicy. Jednak obecnie takie leczenie nie jest zalecane jako standardowe czy nawet profilaktyczne w osteoporozie pomenopauzalnej. Szczególnie dotyczy to kobiet powyżej 60. roku życia, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar mózgu) czy też rozwoju raka sutka. Zwiększone ryzyko rozwoju raka endometrium przy stosowaniu estrogenów może być zmniejszone dzięki jednoczesnemu podawaniu progestagenów. Wydaje się, że jedyną kandydatką do hormonoterapii estrogenowej, nawet małymi dawkami, jest kobieta w wieku okołomenopauzalnym, z objawami wypadowymi i niską gęstością mineralną kości. Tak więc zwiększone ryzyko wystąpienia złamań nie jest jedynym wskazaniem do leczenia estrogenową terapią zastępczą. Leczenie powinno być poprzedzone konsultacją ginekologiczną, oceną kliniczną i obrazową gruczołu piersiowego oraz identyfikacją czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Terapia nie powinna trwać dłużej niż 5 lat, a przy kwalifikacji do niej należy wziąć pod uwagę indywidualny stosunek ryzyka do korzyści [1, 2, 12].

Kalcytonina

To endogeny hormon polipeptydowy, który hamuje czynność resorpcyjną osteoklastów. Działanie leku ma charakter receptorowo-zależny, ale często dochodzi do jednoczesnych zaburzeń w funkcjonowaniu tego receptora bezpośrednio dla kalcytoniny. Efektem jest wtórna nieskuteczność leku, mimo że w badaniach klinicznych udowodniono zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań trzonów kręgowych. Minął już okres zachwyty klinicznego nad stosowaniem kalcytoniny łososiowej. Jest

podawana bardzo rzadko, jedynie w formie donosowej, zwyczajowo u pacjentek z dolegliwościami bólowymi po złamaniu trzonów kręgowych. Nie ma jednak wiarygodnych badań klinicznych potwierdzających obserwowaną skuteczność przeciwbólową, co więcej – nowe publikacje potwierdzają skuteczność przeciwbólową bisfosfonianów, a ryzyko nowotworzenia przy podawaniu kalcytoniny [1, 12, 13].

Leki o mieszanym mechanizmie działania

Ranelinian strontu

Preparat o podwójnym mechanizmie działania: pobudzającym kościotworzenie i jednocześnie hamującym proces resorpcyjny. Ma udowodnioną skuteczność przeciwzłamaniową we wszystkich typowych lokalizacjach u kobiet w okresie pomenopauzalnym z niską gęstością mineralną kości. Zarejestrowany do leczenia jedynie w krajach europejskich, jednak nie ma certyfikatu *Food and Drug Administration* w Stanach Zjednoczonych. Wydaje się, że jest bardzo skuteczny, szczególnie w grupie najstarszych pacjentów w 7. dekadzie życia. Obecnie można go bezpiecznie stosować bez przerwy nawet do 10 lat, a działania niepożądane mają charakter nieistotny klinicznie (nudności, bóle brzucha, bardzo rzadko szybko ustępujące krwiste biegunki). U niektórych pacjentów w początkowej fazie stosowania może wystąpić zaostrzenie przewlekłej niewydolności żylną z objawami aktywnej zakrzepicy. Standardowo stosuje się 2 g leku w postaci proszku, który rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody i podaje między posiłkami [1, 12, 14].

Ostatnie doniesienia Europejskiego Komitetu *Pharmacovigilance Risk Assessment*, działającego pod auspicjami EMA (*European Medicines Agency*) są bardzo niepokojące w stosunku do preparatu ranelinianu strontu. Dostępne dane wykazują na zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego u pacjentek aktywnie leczonych ($n = 3352$; 1,7% vs 1,1% placebo). Zdarzenie te zostały zakwalifikowane jako częste (powyżej > 1/100 i poniżej < 1/10 w stosunku do placebo). Nie stwierdzono jednak zwiększonego ryzyka wystąpienia zgonu z tego powodu. Z kolei ryzyko względne zawału mięśnia sercowego wynosiło 1,6 (95% CI: 1,07–2,38). Podobnie zwrócono uwagę na to, że u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i/lub chorobą naczyń mózgowych oraz niekontrolowanym nadciśnieniem nie należy stosować tego preparatu [15].

Leki stymulujące kościotworzenie

Teryparatyd

Aktywny metabolicznie fragment ludzkiego parathormonu w postaci cząsteczki polipeptydowej 1-34 (rhPTH 1-34). Od 9 lat jest stosowany na całym świecie

do leczenia najcięższych postaci osteoporozy powikłanej złamaniami, a także w przypadku nieskuteczności terapii standardowej. Swoiste pulsacyjne działanie leku na receptor znajdujący się na osteoblastach powoduje aktywację procesów kościotwórczych nie wpływając na resorpcję kości. Ma też działanie metaboliczne, zwiększające wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, wtórną resorpcję w kanalikach nerkowych oraz zwiększające wydalanie fosforanów. Podawanie teryparatydu zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań trzonów kręgowych oraz znacząco podwyższa gęstość mineralną kości. Nie stwierdza się jednak wpływu stosowania teryparatydu na ryzyko wystąpienia złamań kości udowej. Lek jest zarejestrowany do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet, w postaci podskórnych wstrzyknięć w dawce 20 µg dziennie. Czas trwania leczenia jest ściśle określony i nie może przekraczać 24 miesięcy. W Europie najczęściej podaje się rhPTH przez 12–18 miesięcy, gdyż jest to okres najbezpieczniejszy i optymalny w sensie efektywności leczenia.

Terapia teryparatydem powinna być prowadzona przez lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób metabolicznych kości, czyli reumatologów i ortopedów. Przeciwwskazaniem jest hiperkalcemia, wysoka aktywność fosfatazy zasadowej, choroba Pageta i nadczynność przytarczyc [1, 12].

Podsumowanie

Leczenie osteoporozy jest wciąż dynamicznie udoskonalane i rozwijane i dlatego można oczekiwać w najbliższych latach rejestracji oraz wprowadzania na rynek farmaceutyczny nowych produktów. Najbardziej zaawansowane są badania kliniczne nad odanacatibem – inhibitorem katepsyny K oraz romosozumabem – przeciwciałem monoklonalnym przeciwko sklerostynie. Ostatnie lata obfitowały w nowe odkrycia szlaków metabolicznych i cząsteczek, które na poziomie komórkowym są odpowiedzialne za osłabienie mikrostrukturalne kości, co może zwiększać ryzyko wystąpienia złamań. Należy mieć tylko nadzieję, że każde z tych osiągnięć naukowych będzie miało konkretne przełożenie na praktykę kliniczną [16].

Piśmiennictwo

1. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1657-80.
2. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 2012; 23: 797-809.
3. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2551-6.
4. Silverman SL, Schousboe JT, Gold DT. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? *Osteoporos Int* 2011; 22: 21-6.
5. Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2011; 22: 983-91.
6. Adachi JD, Lyles KW, Colón-Emeric CS, et al. Zoledronic acid results in better health-related quality of life following hip fracture: the HORIZON-Recurrent Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2539-49.
7. Ip TP, Leung J, Kung AWC. Management of osteoporosis in patients hospitalized for hip fractures. *Osteoporos Int* 2010; 21 (Suppl 4): S605-14.
8. Tan SC, Koh SB, Goh SK, Howe TS. Atypical femoral stress fractures in bisphosphonate-free patients. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2211-2.
9. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011; 22: 373-90.
10. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, et al.; DAPS Investigators. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1725-35.
11. Jönsson B, Ström O, Eisman JA, et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 967-82.
12. Leszczyński P. Zasady terapii farmakologicznej. W: Osteoporoza – praktyczne zasady opieki lekarskiej nad chorym z osteoporozą. Pluskiewicz W (red.). Medical Tribune, Warszawa 2010; 71-82.
13. Iwamoto J, Makita K, Sato Y, et al. Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2735-42.
14. Marie PJ, Felsenberg D, Brandt ML. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1659-67.
15. EMA recommends heart risk restriction for Servier's Protelos. dostępne na: http://www.pmlive.com/pharma_news/ema_recommends_heart_risk_restriction_for_serviers_protelos_471361.
16. Pawlak-Buś K, Leszczyński P. Inhibitory Wnt/β-kateniny w terapii obniżonej masy kostnej – nowe perspektywy w leczeniu osteoporozy? *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2011; 7: 11-5.