

Bisfosfoniary – leki antyresorpcyjne o działaniu przeciwbólowym?

Bisphosphonates – antiresorptive drugs with analgesic effect?

Ewa Sewerynek, Michał Stuss

Zakład Metabolizmu Kostnego, Katedra Endokrynologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Poradnia Leczenia Osteoporozy Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 2 im. WAM;
kierownik Zakładu i Poradni: prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek

Przeгляд Menopauzalny 2007; 5: 276–282

Streszczenie

Bisfosfoniary, leki o działaniu antyresorpcyjnym, stanowią pierwszą linię obrony w walce z osteoporozą. Corocznie przybywa informacji na temat ich korzystnego działania nie tylko na poprawę gęstości mineralnej kości, ale także na poprawę mikroarchitektury, wytrzymałości i tym samym jakości kości. Efektem finalnym ich systematycznego stosowania jest zmniejszenie ryzyka złamań. Dużym problemem pacjentów z osteoporozą jest współistniejący ból. Mimo iż działanie przeciwbólowe bisfosfonianów nie jest do końca udowodnione, wielu pacjentów w trakcie terapii czuje zdecydowaną poprawę. Niniejsza praca podsumowuje dotychczasowe wiadomości na temat bisfosfonianów, ze szczególnym uwzględnieniem możliwych mechanizmów ich działania przeciwbólowego.

Słowa kluczowe: bisfosfoniary, gęstość mineralna kości, ryzyko złamań, ból, osteoporoza

Summary

Bisphosphonates are antiresorptive drugs, which provide first-line defence against osteoporosis. Every year there are more and more reports regarding their beneficial action, targeted not only at achieving better bone mineral density but also at improving bone microarchitecture, resistance and, consequently, its quality. The final effect of the systematic use of bisphosphonates is reduction of bone fracture risk. Coexisting pain is a big problem for patients with osteoporosis. Even if the analgesic effects of bisphosphonates have not yet been completely proven, a number of patients have reported a considerable improvement in the course of the therapy. This study summarises the knowledge collected so far on bisphosphonates, with particular consideration of the possible mechanisms of their analgesic action.

Key words: bisphosphonates, bone mineral density, risk of fracture, pain, osteoporosis

Niezbędnym warunkiem zachowania prawidłowej masy kostnej jest utrzymanie równowagi pomiędzy procesami kościotworzenia i resorpcji kości. W osteoporozie pomenopauzalnej dochodzi do deficytu tkanki i zaburzeń mikroarchitektury kości wskutek przewagi resorpcji nad tworzeniem. Obowiązująca obecnie definicja osteoporozy została ustalona przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH) i Narodową Fundację Osteoporozy (NOF) w USA w 2000 r., po wnikliwych analizach przeprowadzonych badań, metaanaliz i obserwacji pacjentów chorujących na osteoporozę przez co najmniej 10 lat. We-

dług definicji: *Osteoporoza jest systemową chorobą układu kostnego, charakteryzującą się obniżeniem wytrzymałości kości, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. Wytrzymałość kości jest składową gęstości mineralnej kości i jakości tkanki kostnej.*

Tendencja do wydłużania życia populacji, obserwowana na przełomie XX i XXI w., jest powodem wzrostu liczby kobiet objętych tym problemem. Dane prognostyczne wskazują na możliwość podwojenia liczby złamań szyjki kości udowej w roku 2025 w porównaniu z rokiem 2000; dotyczy to zwłaszcza rasy azjatyckiej i kaukaskiej.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek, Zakład Metabolizmu Kostnego, Katedra Endokrynologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-725 Łódź, tel./faks +48 42 639 31 27, e-mail: ewa.sewerynek@wp.pl

Wykazano, iż na osteoporozę choruje obecnie powyżej 30% kobiet po menopauzie [1]. Ostatnio główny nacisk kładziony jest na ryzyko złamań, zależne od wytrzymałości tkanki kostnej. Wiadomo, iż ryzyko złamań wzrasta ze spadkiem masy kostnej (ang. *bone mineral density* – BMD). Skłania to do wczesnego wdrożenia postępowania, mającego na celu poprawę BMD poprzez prewencję pierwotną i wtórną. Złamania są niezależnym czynnikiem ryzyka osteoporozy i następnych złamań. U pacjentów z istniejącym złamaniem wzrasta ryzyko kolejnych, w porównaniu z populacją pacjentów bez złamania zarówno w zakresie kręgosłupa, jak i szyjki kości udowej [2–4]. Złamaniom towarzyszy ból kostny.

Obserwowany ostatnio wzrost liczby pacjentów z osteoporozą, zwłaszcza tych, u których doszło do złamania kręgosłupa lub szyjki kości udowej, może sprzyjać wzrostowi śmiertelności oraz kosztów opieki i leczenia. Wykazano, iż kobiety z powodu osteoporozy przebywają więcej dni w szpitalu w ciągu roku w porównaniu z hospitalizacjami z powodu innych poważnych chorób, takich jak zawał mięśnia sercowego, rak piersi czy obturacyjna choroba płuc [5].

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, która wymaga systematycznego i częstokroć wieloletniego leczenia. Istnieje kilka możliwych sposobów prewencji i terapii osteoporozy [6]. Warto zaznaczyć, iż poza leczeniem farmakologicznym istotną rolę odgrywa odpowiednia dieta i zmiana stylu życia. Aktywność fizyczna, zwłaszcza ćwiczenia z obciążeniem, ma również znaczenie w prewencji ubytku masy kostnej.

Bisfosfoniary są lekami podstawowymi w terapii osteoporozy pomenopauzalnej. Mimo wprowadzania nowych metod terapeutycznych wciąż stanowią one podstawową formę leczenia, a badania ostatnich lat mają na celu przede wszystkim doprowadzenie do redukcji częstości ich podawania (co tydzień, co miesiąc, co 3 mies. itd.) [7–10].

Mechanizm działania bisfosfoniarów

Bisfosfoniary są syntetycznymi analogami pirofosforanów [11]. Leki te działają silnie antyresorpcyjnie przez

hamowanie aktywności i indukcję apoptozy osteoklastów oraz pośrednio wskutek hamowania aktywności osteoblastów [12].

Efekt ich działania wykorzystywany jest w leczeniu wielu chorób, tj. osteoporozy pierwotnej i wielu form osteoporozy wtórnej, choroby Pageta, hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych, przerzutów nowotworowych do kości, chorób szpiku kostnego, np. szpiczaka mnogiego.

Wysokie powinowactwo bisfosfoniarów do kości jest uzależnione od obecności grupy hydroksylowej w pozycji R¹, która wiąże się z jonami Ca²⁺ na powierzchni hydroksyapatytu w obszarach o dużej aktywności osteoklastów [13]. Natomiast o sile działania antyresorpcyjnego decydują podstawniki w łańcuchu bocznym R [12–13].

Obecnie w terapii osteoporozy są stosowane zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn 3 generacje bisfosfoniarów o coraz silniejszym działaniu antyresorpcyjnym (tab. I).

Bisfosfoniary wiążą się z wapniem hydroksyapatytu przez grupę fosforanową. Obecnie proponowane są 2 mechanizmy molekularne, odpowiedzialne za działanie bisfosfoniarów na osteoklasty. Efekt działania tych leków zależy od rodzaju i położenia łańcucha bocznego.

Bisfosfoniary, tj. alendronian, ibandronian, pamidronian, rizendronian, i zolendronian, zawierają grupę aminową. Leki te, zawierające azot (aminobisfosfoniary), redukują funkcję osteoklastów wskutek hamowania pirofosfatazy farnezyli, enzymu biorącego udział w syntezie cholesterolu (szlak tworzenia mewalonianu) [14]. Zmniejszenie syntezy difosforanu farnezyli i difosforanu geranylogeranyli ogranicza prenylację małych białek zawierających GTP (np. Rho, Rac, cdc42, Rab), modyfikując w ten sposób działanie osteoklastów. Preparaty tej grupy hamują gromadzenie osteoklastów, ich przyleganie, skracają długość życia poprzez aktywację kaskady proapoptotycznej oraz bezpośrednio ograniczają aktywność tych komórek [15]. Ponadto ibandronian hamuje syntezę skwalenu, a w hodowli komórek osteocytów i osteoklastów mysich przeciwdziała indukcji apoptozy [16]. Oprócz aminobisfosfoniarów, które hamują synte-

Tab. I. Struktura biochemiczna i podział bisfosfoniarów wg potencjału antyresorpcyjnego

Generacja	Struktura chemiczna – łańcuch boczny	Lek	Potencjał antyresorpcyjny
I	alkilowy halogenkowy	etidronian	1
		klodronian	10
II	cykliczny cykliczny aminowy	tiludronian	10
		pamidronian	100
		alendronian	100–1000
III	pirydynylowy cykliczny cykliczny cykliczny	rizendronian	1000–10000
		ibandronian	1000–10000
		zolendronian	↑10000

zę mewalonianu, istnieje jeszcze jedna grupa leków wpływających na tkankę kostną poprzez hamowanie szlaku syntezy cholesterolu – statyny [17]. Hamują one szlak syntezy cholesterolu bardziej niż aminobisfosfoniany (poprzez reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A), a ich działanie na kości ma przede wszystkim charakter anaboliczny.

Bisfosfoniany mają także wpływ na kościotworzenie, zmniejszając powierzchnię tworzenia kości wskutek zmniejszenia częstości aktywacji cyklu przebudowy [18]. Nasilenie kościotworzenia jest mniejsze niż hamowanie resorpcji kości, jednak finalnym skutkiem jest przyrost BMD.

Bisfosfoniany, które nie zawierają grupy aminowej (etidronian, tiludronian, klodronian), są metabolizowane przez osteoklasty i makrofagi do toksycznej formy analogu ATP, zawierającej metylen [19].

Czas działania bisfosfonianów zależy od siły działania, stosowanej dawki, odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami, a także od tempa obrotu kostnego [20]. Prace badające skuteczność leczenia osteoporozy wskazują, iż warunkiem niezbędnym do stosowania schematu przerywanego jest całkowite zahamowanie obrotu kostnego w przerwie między kolejnymi dozami i dobra tolerancja leku w dostatecznie dużej dawce [21].

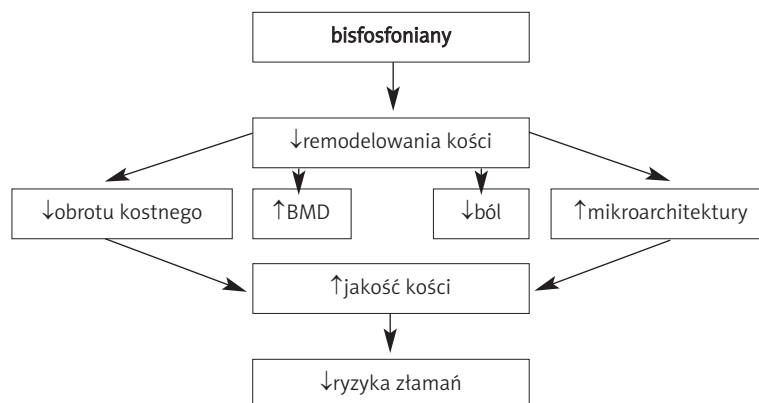
Wpływ bisfosfonianów na gęstość mineralną kości i zmniejszenie ryzyka złamań

Mechanizm przeciwzłamaniowego działania bisfosfonianów jest złożony (ryc. 1). Wykazano, iż bisfosfoniany zwiększają gęstość mineralną kości i redukują ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych [22–25].

Najczęściej stosowanym bisfosfonianem jest alendronian, obecnie stosowany w dawce 70 mg raz w tyg. lub rzadziej w dawce 10 mg codziennie. Cotygodniowa forma leku, od momentu jej akceptacji (1997 r.), zyskuje coraz więcej zwolenników, ze względu na wygodę stosowania, porównywalną siłę działania i mniejszą częstość

występowania objawów niepożądanych [26–28]. W profilaktyce ubytku masy kostnej stosowane są 2-krotnie niższe dawki. Wykazano, iż alendronian zwiększa BMD i zmniejsza obrót kostny zależnie od dawki [22, 29, 30]. Dawka 10 mg dziennie w ciągu 2 lat stosowania zwiększa BMD w kręgosłupie o 8,6%, natomiast w szyjce kości udowej o 6,5%. W badaniu prospektywnym w grupie 2027 kobiet z wcześniej istniejącymi złamaniami po 3 latach leczenia wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgowych, szyjki kości udowej i przedramienia o ok. 50% [31]. Z kolei u kobiet bez wcześniejszych złamań kręgosłupa, lecz z niską gęstością mineralną kości stosowanie alendronianu przez 4 lata zmniejszyło ryzyko złamań o 44% [32]. Stwierdzono, iż w grupie kobiet z T-score <−2,5 ryzyko złamań osteoporotycznych ulega zmniejszeniu o 36%, czego nie obserwowano dla T-score >−2,5 [33]. W innym badaniu wykazano, iż po roku leczenia dochodzi do znamienego spadku ryzyka złamań pozakręgowych u kobiet z niskim BMD (T-score <−2) [23]. Redukcję ryzyka złamań kręgowych zaobserwowano już w 1. roku leczenia, natomiast redukcję ryzyka złamań kości udowej w ciągu 18 mies. leczenia [24]. W przypadku protekcyjnej dawki alendronianu 5 mg na dobę podawanej przez 4 lata kobietom w wieku pomenopauzalnym, nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka złamań, mimo poprawy BMD [34, 35]. Alendronian zastosowany w dawce 10 mg na dobę u mężczyzn z niskim BMD (T-score <−2) zmniejszył ryzyko złamań kręgowych i zwiększył gęstość mineralną w tym odcinku układu kostnego [36]. Korzystny efekt leczenia stwierdzono zarówno u mężczyzn z hipogonadyzmem, jak i u mężczyzn bez deficytu androgenów. Adachi i wsp. [37] wykazali, że zarówno u mężczyzn, jak i kobiet leczonych przewlekle steroidami alendronian w dawce 5 lub 10 mg na dobę chronił przed utratą masy kostnej i redukował ryzyko złamań kręgosłupa.

U 231 kobiet w wieku pomenopauzalnym wykazano, iż alendronian stosowany w dawce 5, 10 i 20 mg na dobę po 2 i 3 latach leczenia poprawiał jakość kości i wpły-



Ryc. 1. Mechanizm redukcji złamań przez bisfosfoniany

wał na stopień remodelowania [38]. Podobny efekt na obrót kostny stwierdzono u pacjentów z osteoporozą posteroïdową po roku leczenia [39].

Wykazano, iż alendronian w dawce 70 mg podawany raz w tyg. zwiększa gęstość mineralną kości porównywalnie z formą terapii codziennej [40, 41], a jego rzadsze podawanie wiąże się z redukcją objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [41]. Stwierdzono również, iż ibandronian podawany raz w mies. (100, 150 mg co mies.) jest co najmniej tak efektywny, jak jego postać codzienna (2,5 mg/dobę), a zakres tolerancji jest większy przy rzadziej stosowanej terapii [42]. Bisfosfoniany mogą być przyjmowane długo. Dane wskazują, iż alendronian w dawce 5 i 10 mg dziennie może być stosowany bezpiecznie co najmniej przez 10 lat [43]. Przerwanie przewlekłego leczenia tym preparatem nie wiąże się ze spadkiem gęstości mineralnej kości przez 3–5 lat [44, 45].

Bisfosfoniany są najoptymalniejszą formą terapii osteoporozy. Wykazano jednak, iż stopień przestrzegania zaleceń stosowania tego leku nie jest zadowalający i zależy od formy podawania, a także od współpracy lekarza z pacjentem [46]. Z jednej strony zaprezentowano wyniki obserwacji rocznej przeszło 10 tys. kobiet wskazujące, iż pacjentki leczone codzienną formą bisfosfonianu przestrzegały zasad terapii lepiej niż leczone preparatem z grupy SERM (alendronian 10 – 60,7%; raloksifen – 53,9%) [47]. Z drugiej strony, przestrzeganie ciągłości leczenia po 12 mies. było niskie zarówno dla alendronianu (23%), jak i preparatu raloksifenu (16,2%). Lepsze wyniki uzyskano dla terapii cotygodniowej (alendronian 70–44%) w porównaniu do codziennej terapii preparatem alendronianu (32%) [8]. Ciągłość terapii zależy od częstotliwości podawania. Średnio leczenie przerwano po 139 dniach stosowania bisfosfonianu w dawce codziennej i po 269 dniach terapii cotygodniowej. W wielu opracowaniach dowiedziono, iż największy odsetek przerwania leczenia występował w ciągu pierwszych 3 mies. [8, 47, 48].

Jednym z powodów przerwania terapii z zastosowaniem doustnej formy bisfosfonianów jest nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego [49]. Leki te wymagają przyjmowania 30–60 min przed śniadaniem ze szklanką przegotowanej wody, a następnie utrzymania przez co najmniej 30 min postawy wyprostnej. Wymagania te, szczególnie w odniesieniu do leku przyjmowanego codziennie, są bardzo niewygodne, zwłaszcza dla pacjentów pracujących. Przyjmowanie preparatu raz na tydzień jest wygodniejszą formą terapii, obarczoną mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia objawów ubocznych. Stwierdzono podobną tolerancję alendronianu 70 mg w porównaniu do *placebo* [27], potwierdzoną także badaniem endoskopowym [28]. W tym ostatnim równoczesne podanie alendronianu z kwasem acetylosalicylowym zwiększyło nasilenie zmian zarówno w błonie śluzowej żołądka, jak i dwunastnicy.

Stwierdzono, iż łatwość stosowania leku jest jednym

z podstawowych warunków przestrzegania prawidłowych zaleceń terapii. Na podstawie kilkudziesięciu prac Claxton i wsp. [50] sugerują, iż prosty sposób przyjmowania leku i rzadziej stosowane dawki znacznie poprawiają przestrzeganie zaleceń lekarskich. Inni autorzy uważają natomiast, iż z jednej strony, w przypadku ludzi stosujących równocześnie wiele leków, istotnym czynnikiem determinującym ciągłość terapii jest jej koszt i możliwości refundacji [51]. Z drugiej strony, w przypadku statyn stosowanych w hiperlipidemiach, nawet bardzo dobry system refundacyjny nie był gwarancją stosowania leków przez długi czas [52]. Obecnie w Polsce cena alendronianu w formie generycznej nie jest wysoka. Przy bardzo niskiej wchłanialności bisfosfonianów (0,6–0,7%) wiarygodne badanie biodostępności powinno być zasadniczym kryterium wyboru konkretnego generycznego preparatu alendronianu. Dla jednego z preparatów alendronianu podawanego raz w tygodniu wykonano ocenę biorównoważności leku w porównaniu z lekiem oryginalnym [53].

Wpływ bisfosfonianów na redukcję bólu

Według Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu ból jest przykrym doznaniem czuciowym i emocjonalnym, występującym pod wpływem bodźców uszkadzających tkanki lub zagrażających ich uszkodzeniem. Narastający ból jest często pierwszym objawem, skłaniającym pacjentki z osteoporozą do skorzystania z pomocy lekarskiej i poddania się niezbędnej diagnostyce. Jego obecność niejednokrotnie świadczy o stopniu zaawansowania osteoporozy i współistniejących złamaniach kręgosłupa.

W przebiegu tej choroby występują 2 rodzaje bólu. Ból ostry, nagły jest wynikiem złamania. Drugi narasta powoli i ma charakter przewlekły. Powstaje on w wyniku zaburzeń nerwowo-mięśniowych i zmian zwyrodnieniowych w układzie ruchu [54]. Wykazano, że zaledwie 1/3 pacjentów ze złamaniami kręgow odczuwa jakiegokolwiek dolegliwości związane z tym powikłaniem [55, 56]. Z drugiej strony, ból towarzyszący tym złamaniom może trwać 3 i więcej lat [57]. Jego uporczywość i duże nasilenie wpływają na pogorszenie jakości życia pacjentów, zwłaszcza sfery psychicznej i społecznej, prowadząc do obniżenia nastroju i depresji oraz znacznego zmniejszenia aktywności zawodowej i społecznej [58–60]. Życiowe ryzyko złamania u kobiet powyżej 50. roku życia wynosi 40%, samego kręgosłupa natomiast aż 32% [55, 56]. W obliczu takich danych można wnioskować, iż ból towarzyszący osteoporozie jest sygnałem alarmowym i nie należy go bagatelizować.

Rola bisfosfonianów w zwalczaniu bólu towarzyszącego osteoporozie wydaje się być nie do końca określona. Większość dużych badań klinicznych, potwierdzających skuteczność alendronianu [22–24] i rizendronianu [61–63] w leczeniu osteoporozy i jej powikłań nie określa

ich efektu przeciwbólowego. Nevitt i wsp. [64] oceniali u pacjentek z rozpoznanymi złamaniami kręgow, przyjmujących alendronian występowanie bólu pleców i ograniczenia aktywności ruchowej. Badanie wykazało, że w grupie przyjmującej alendronian statystycznie mniejsza liczba uczestniczek musiała korzystać z odpoczynku na skutek bólu kręgosłupa w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [64]. Badając skuteczność przeciwbólową alendronianu w populacji japońskiej [65], uzyskano dobry efekt analgetyczny u kobiet z rozpoznanymi złamaniami kręgow. Zastosowanie pamidronianu u 25 pacjentów z przewlekłymi bólami kręgosłupa spowodowało zmniejszenie dolegliwości średnio o 41%. Należy nadmienić, że u żadnego z uczestników badania nie rozpoznano nigdy złamania kręgow, ani nie stwierdzono przrzutów do kości. Podczas trwania badania liczba przyjmowanych leków przeciwbólowych nie wzrosła w sposób istotny statystycznie [66]. Równie dobry efekt analgetyczny uzyskano, stosując wlewy z pamidronianu u 26 pacjentów z rozpoznanymi złamaniami kręgow [67]. Trzydziestu pacjentów z tym samym powikłaniem w przebiegu osteoporozy zgłaszało poprawę po zastosowaniu kłodronianu disodowego [68]. Z kolei ibandronian okazał się być bardzo skuteczny w zwalczaniu silnego bólu towarzyszącego miejscowej przejściowej osteoporozie (ang. *localized transient osteoporosis* – LTO). Większość leków analgetycznych jest wobec niej nieskuteczna, a leczenie przyczynowe jest niemożliwe, z uwagi na nieznaną etiopatogenezę [69].

Mechanizm przeciwbólowego działania bisfosfoniaków jest nieznan. Ze względu na ich wielokrotnie udowodnione właściwości antyresorpcyjne i zapobieganie złamaniom [22–25, 61–63] efekt przeciwbólowy tej grupy leków u pacjentów ze złamaniami kręgow nie budzi zdziwienia. W jaki jednak sposób wytłumaczyć działanie analgetyczne u pacjentów bez rozpoznanych złamań? Prawdopodobnie bóle pleców u tych chorych są spowodowane kumulującymi się mikrozłamaniami. Ten mechanizm mógłby tłumaczyć 3-krotnie większą skuteczność teriparatydu – rekombinowanego analogu parathormonu o działaniu anabolicznym – w zwalczaniu bólu kręgosłupa, w porównaniu z alendronianem [42]. Przemawia za nim również czas, po którym pacjenci odczuwają zmniejszenie bólu – średnio kilka miesięcy [42, 67–69]. Być może w części przypadków czułość badań radiologicznych i półilościowej metody oceny złamań kręgow [70] okazała się zbyt mała. Abdulla [71] nie wyklucza również wpływu modulacji stężeń neuropeptydów odpowiedzialnych za ból. Udowodniono również, że alendronian obniża stężenia interleukin 1 i 6 (IL-1, IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, któremu również towarzyszy osteoporoza [72].

A zatem może właśnie efekt przeciwpalny, obniżenie produkcji cytokin i prostaglandyn odpowiadają

za działanie przeciwbólowe [66]? Czy i jak bisfosfoniaki działają przeciwbólowo u pacjentów z osteoporozą? Na podstawie aktualnych informacji nie da się jednoznacznie odpowiedzieć na te pytania. Uzyskane dowody są łatwe do obalenia, z uwagi na rodzaj przeprowadzonych badań i niewielkie grupy uczestników. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych i bardziej wnikliwych badań klinicznych, z randomizacją i podwójnie ślepą próbą.

Podsumowując, należy podkreślić, iż bisfosfoniaki, choć stosowane od wielu lat, wciąż stanowią pierwszą linię obrony w walce z osteoporozą. Z roku na rok przybywa informacji na temat ich korzystnego wpływu nie tylko na poprawę gęstości mineralnej, ale także na poprawę mikroarchitektury, wytrzymałości i jakości kości. Efektem finalnym ich systematycznego stosowania jest zmniejszenie ryzyka złamań. Mimo iż działanie przeciwbólowe nie jest do końca udowodnione, wielu pacjentów w trakcie terapii czuje zdecydowaną poprawę. Wydaje się, iż przyszłość należy do tych preparatów, które ze względu na rzadsze podawanie stanowią wygodniejszą formę terapii przy przewlekłym stosowaniu oraz obarczone są mniejszymi powikłaniami, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego.

Piśmiennictwo

1. WHO technical report series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization, Geneva 1994.
2. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-3.
3. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 4: 721-39.
4. Black DM, Arden NK, Palmero L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 821-8.
5. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, et al. Incidence and direct costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos Int* 1997; 7: 414-25.
6. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Summary of meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; 23: 570-8.
7. Bone HG, Adami SA, Rizzoli R, et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther* 2000; 22: 15-28.
8. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1453-60.
9. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
10. Miller PD, Shergy WJ, Body JJ, et al. Long-term reduction of back pain in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol* 2005; 32: 1556-62.
11. Russell RG, Croucher PJ, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; 9 Suppl. 2: S66-80.
12. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
13. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643-58.
14. Fischer JE, Rodan GA, Reszka AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology* 2000; 141: 4793-6.

15. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, et al. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 2001; 28: 465-73.
16. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363-74.
17. Staal A, Frith JC, French ME, et al. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 88-96.
18. Ott SM. Clinical effects of bisphosphonates in involutional osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993; 8 Suppl. 2: S597-S606.
19. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Napankangas JP, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a non-hydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 1255-62.
20. Bauss F, Russell RG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int* 2004; 15: 423-33.
21. Reginster JY, Felsenberg D, Cooper C, et al. A new concept for bisphosphonate therapy: a rationale for the development of monthly oral dosing of ibandronate. *Osteoporos Int* 2006; 17: 159-66.
22. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
23. Pols HA, Felsenberg D, Hanley, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 461-8.
24. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. For FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
25. Cranney A, Wells G, Wilian A, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Res* 2002; 23: 508-16.
26. Twiss IM, van den Berk AHM, de Kam ML, et al. A comparison of the gastrointestinal effects of the nitrogen-containing bisphosphonates pamidronate, alendronate, and olpadronate in humans. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 483-7.
27. Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J, et al. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 699-705.
28. Lanza F, Sahba B, Schwartz H, et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: A placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 58-64.
29. Chesnut III CH, McClung MR, Ensrud K, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144-52.
30. McClung M, Clemmensen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-61.
31. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
32. Cummings SR, Black DM, Thompson D, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
33. Karpf DR, Seeman DB, Shapiro E, et al. Prevention of non-vertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA* 1997; 277: 1159-64.
34. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 935-42.
35. Ravn P, Weiss SR, Rodríguez-Portales JA, et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1492-7.
36. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
37. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 44: 202-11.
38. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1475-80.
39. Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: A histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 754-62.
40. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging* 2000; 12: 1-12.
41. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risendronate 35 mg in women with postmenopausal: A randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141-51.
42. Miller PD, McClung MR, Macowei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315-22.
43. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 18: 1189-99.
44. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2525-33.
45. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1259-69.
46. Sewerynek E. Wpływ współpracy lekarza z pacjentem na efektywność leczenia osteoporozy. *Terapia* 2006; 3: 43-6.
47. Bocuzzi SJ, Foltz SH, Omar MA, et al. Adherence and persistence associated with the pharmacological treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl. 3: S24.
48. Zanchetta JR, Hakim C, Lombas C. Observational study of compliance and continuance rates of raloxifen in the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2004; 65: 470-80.
49. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risendronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14: 259-62.
50. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systemic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310.
51. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004; 15: 1003-8.
52. Abughosh SM, Kogut SJ, Andrade SE, et al. Persistence with lipid-lowering therapy: influence of the type of lipid-lowering agent and drug benefit plan option in elderly patients. *J Man Care Pharmacol* 2004; 10: 404-11.
53. Zieliński W. Badania równoważności biologicznej odpowiedników na przykładzie preparatu Ostemax 70. *Terapia* 2006; 3: 65-9.
54. Księżopolska-Orłowska K. Problem bólu w osteoporozie. *Twój Magazyn Medyczny* 2004; 8.
55. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 35-11S.
56. Melton LJ 3rd LJ, Chrischilles EA, Cooper C, et al. Perspective. How many women have osteoporosis? *JBMR Anniversary Classic*. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005-10.
57. Ross PD. Clinical Consequences of vertebral fractures. *Am J Med* 1997; 103: 305-43S.
58. Oleksik A, Lips P, Dawson A, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 7: 1384-92.
59. Silverman SL, Piziak VK, Chen P, et al. Relationship of health-related quality of life to prevalent and new or worsening back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *J Rheumatol* 2005; 32: 2405-9.
60. Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 255-62.
61. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
62. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established

- postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
63. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
64. Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 77-85.
65. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, et al. Effects of alendronate on metacarpal and lumbar bone mineral density, bone resorption, and chronic back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 383-9.
66. Pappagallo M, Breuer B, Schneider A, et al. Treatment of chronic mechanical spinal pain with intravenous pamidronate: a review of medical records. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 678-83.
67. Gangji V, Appelboom T. Analgesic effect of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 266-7.
68. Rovetta G, Monteforte P, Balestra V. Intravenous clodronate in the treatment of for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. *Drugs Exp Clin Res* 2000; 26: 25-30.
69. Ringe JD, Dorst A, Faber H. Effective and rapid treatment of painful localized transient osteoporosis (bone marrow edema) with intravenous ibandronate. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 2063-8.
70. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.
71. Abdulla AJ. Use of pamidronate for acute pain relief following osteoporotic vertebral fractures. *Rheumatology* 2000; 39: 567-8.
72. Cantatore FP, Acquista CA, Pipitone V. Evaluation of bone turnover and osteoclastic cytokines in early rheumatoid arthritis treated with alendronate. *J Rheumatol* 1999; 26: 2318-23.