

Edward Czerwiński<sup>1</sup>, Anna Sawiec<sup>2</sup>, Piotr Działak<sup>2</sup>, Magdalena Kołacz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Ortopedii Collegium  
Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
<sup>2</sup> Krakowskie Centrum Osteoporozy i Menopauzy

## LECZENIE OSTEOPOROZY

### MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS

Słowa kluczowe:

osteoporoza, leczenie, złamanie, bisfosfoniary, serm, kalcytonina, wit. D

Key words:

osteoporosis, treatment, fracture, bisphosphonates, SERM, calcitonin, vit. D

## LECZENIE OSTEOPOROZY

### Wstęp

W ostatnich latach obserwujemy burzliwy rozwój badań nad lekami w osteoporozie. Co roku ukazują się w aptekach nowe, bardziej efektywne leki, a następne pojawią się wkrótce. Ocena skuteczności leku opiera się na badaniach prospektywnych, z podwójnie ślepą próbą, które dokumentują działanie przeciwzłamaniowe i wzrost gęstości mineralnej, a zarazem bezpieczeństwo stosowania danej terapii. Najłatwiej wykazać skuteczność przeciwzłamaniową kręgosłupa, bowiem złamania pojawiają się najwcześniej i jest ich najwięcej. Chora może doznać złamania 12 kręgów piersiowych i 5 lędźwiowych podczas gdy ma tylko po jednej parze kości kończyn. Weryfikacji złamań kręgosłupa dokonujemy na podstawie morfometrii radiologicznej z określonym ilościowo progiem złamania. Sytuacja komplikuje się, jeżeli zaczynamy oceniać zapobieganie złamaniom kończyn. Złamania te, nie są powodowane niedostatkami w organizmie danej substancji (leku), ale przede wszystkim skutkiem urazu spowodowanego upadkiem. Zatem przesłankami działania leku, jakimi są: wzrost gęstości mineralnej BMD (*Bone Mineral Density*) i obniżenie obrotu kostnego (oznaczenia poziomu markerów) niekoniecznie przesądzają o jego skuteczności przeciwzłamaniowej. Natomiast złamaniom możemy zapobiec unikając upadków.

Porównanie skuteczności leków stosowanych w różnych próbach klinicznych i osądzenie, który lek jest lepszy, jest bardzo ryzykowne, a obiektywna ocena prawie niemożliwa. Próby różnią się protokołem badania, populacją chorych, metodyką oceny. Wiele z nich w ogóle ignoruje problem ryzyka upadku i przyjmuje, że wzrost BMD wpływa bezpośrednio na obniżenie częstości złamania. Stosowanie meta-analiz, w których podsumowuje się wyniki kilku prób klinicznych, opartych na różnych populacjach, w których

stosuje się różne dawki leków obarczone jest ogromnym błędem. Jedyne pewne wnioski można wyciągać na podstawie badania klinicznego zrealizowanego według dokładnie opisanej metody [1,2,3].

W poniższym opracowaniu chcemy przedstawić dane o zasadach leczenia osteoporozy opracowane na podstawie dostępnej literatury. Szczegółowo omawiamy leki, które są dopuszczone do sprzedaży na terenie Polski.

### **Kogo leczymy?**

Celem leczenia osteoporozy jest zapobieganie złamaniom. Leczymy zatem osoby zagrożone złamaniami osteoporotycznymi. Identyfikacja osób zagrożonych złamaniami jest możliwa na podstawie stwierdzenia u nich czynników ryzyka złamania. Czynniki te są odmienne w różnych populacjach i zależą od ich struktury genetyczno-biologicznej oraz od środowiska, w jakim egzystuje [3]. Obecnie trwają prace nad ustaleniem, jakie czynniki w danej populacji są najistotniejsze i jaka jest ich siła oddziaływania na populację. Jesteśmy w przededniu określenia konkretnych czynników i przypisania im wskaźników, dzięki którym z dużą dokładnością będziemy mogli określić ryzyko złamania. Takim decydującym wskaźnikiem będzie zapewne bezwzględne ryzyko złamania bkk udowej w okresie 10-ciu lat. Obecnie, kierujemy się listą uznanych czynników ryzyka złamania takich, jak: wiek, niskie BMD (poniżej  $-2.5$  T-score), przebyte złamanie u badanej osoby, złamanie bkk udowej u matki, wczesna menopauza (przed 45 rż.), wątpa budowa ciała (BMI mniej niż 2.0), dieta ubogowapniowa [2,3].

Zatem do leczenia kwalifikujemy chorych na podstawie osteoporozy udowodnionej badaniem DXA w kręgosłupie lub bkk udowej oraz stwierdzoną obecnością czynnika ryzyka złamania.

### **Zasady leczenia osteoporozy**

Wielkim nieporozumieniem jest utożsamianie leczenia osteoporozy wyłącznie z farmakoterapią. Wg zaleceń NOF (National Osteoporosis Foundation – USA) w leczeniu osteoporozy kierujemy się następującymi zasadami [2]:

- I. Cel leczenia
  1. zatrzymanie spadku masy kostnej
  2. zapobieganie upadkom
- II. Leczenie skutków osteoporozy
  1. złamania
  2. dolegliwości bólowe
- III. Zwiększenie wydolności fizycznej
- IV. Wsparcie psychologiczne

Skuteczność leczenia monitorujemy badaniem BMD pamiętając, że brak wzrostu w pomiarach densytometrycznych nie dowodzi nieskuteczności leczenia. Ostateczną weryfikacją skuteczności leczenia jest wystąpienie lub uniknięcie nowego złamania [1,2,3].

## Czym leczymy?

Obecnie w leczeniu osteoporozy stosowane są następujące grupy leków:

- bisfosfoniary
- kalcytoniny
- estrogeny
- tibolon
- leki z grupy SERM
- fluor
- PTH

Niezależnie, z której grupy będzie lek stosowany, zawsze w przebiegu leczenia OP obowiązuje suplementacja preparatami:

- wapnia
- wit. D

## Wapń

Obniżenie poziomu dostępnego dla organizmu wapnia jest jednym z zasadniczych mechanizmów rozwoju osteoporozy. Powoduje to wydzielanie parathormonu, który natychmiast uwalnia wapń z kości stymulując osteoklasty. Wzrost stężenia wapnia w surowicy z kolei, doprowadza do obniżenia poziomu parathormonu i zapobiega utracie masy kostnej [4]. Dzielne zapotrzebowanie na wapń u osoby dorosłej wynosi 1000-1500 mg. Niestety, dieta dorosłego Polaka zawiera przeciętnie tylko 500 mg wapnia. W profilaktyce i leczeniu zaleca się stosowanie 600 – 1500 mg wapnia elementarnego dziennie. Dawka jest modyfikowana w zależności od: podaży wapnia w diecie, płci, wieku, chorób współistniejących i stosowanego równolegle leczenia farmakologicznego [2,5]. Zaleca się stosowanie preparatów węglanu wapnia, ze względu na wysoką procentową zawartość wapnia elementarnego oraz na niskie koszty. Węglan i cytrynian wapnia dostępne są w postaci stałej i rozpuszczalnej [2]. W badaniach klinicznych nie wykazano związku pomiędzy dawką wapnia w suplementacji, a występowaniem kamicy nerkowej [6].

## Witamina D

Witamina D jest niezbędna do wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego oraz jego resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych. Nazwano ją „kluczem do spiżarni z wapniem”. U osób starszych dochodzi do obniżenia poziomu witaminy D skutkiem: zmniejszenia podaży, zmniejszenia wchłaniania, upośledzenia metabolizmu w wątrobie i nerkach oraz mniejszej ekspozycji na światło słoneczne [2,3,7]. Synteza witaminy D<sub>3</sub> z prekursora 7-dehydrocholesterolu (7-DHC), zachodzi w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego. Szacuje się, że potrzebne jest codziennie ok. 15 minut pełnej ekspozycji na słońce, by poziom witaminy D był wystarczający. Badania wykazały, że u osób hospitalizowanych z powodu złamania szyjki kości udowej niedobór witaminy D jest powszechny [8,9,10,11,12]. Podawanie witaminy D jest zatem obowiązkowe w leczeniu osteoporozy [3]. Wiele kontrowersji powstaje wokół doboru odpowiedniej dawki wit. D. Najczęściej stosuje się u osób starszych ok. 600 – 1000 jm dziennie (25 ug). U osób starszych oraz przy niewydolności nerek zalecane jest stosowanie aktywnych metabolitów Wit D (alfakacidol). W prospektywnym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność suplementacji wapnia ( 500 mg dziennie) i wit. D (700 jm) wykazano, że po trzech latach w grupie otrzymującej leczenie spadek masy kostnej był mniejszy w porównaniu z grupą placebo [7]. Z wyjątkiem jednego doniesienia [8] nie ma do tej pory przekonujących dowodów na to, że

sama suplementacja wapnia i wit. D może doprowadzić do wzrostu masy kostnej i zmniejszyć ryzyko złamania.

### **Bisfosfoniary**

Bisfosfoniary (BF) są obecnie najsilniejszymi inhibitorami resorpcji kości stosowanymi w leczeniu. Badania nad ich zastosowaniem w sięgają 1968 roku. Odkrycie korzystnego działania BF na kości nastąpiło przypadkiem, podczas testowania na zwierzętach proszków do prania, do których dodawane są pochodne kwasu pirofosforanowego, w celu zapobiegania odkładania się soli wapnia w pralkach i rurach wodociągowych. U testowanych zwierząt obserwowano wzrost masy kostnej. Dzięki podmianie w pirofosforanach atomu tlenu atomem węgla - z dwoma lustrzanymi rodnikami (stąd nazwa bis-), zsyntetyzowano kilkaset związków, z których kilka znalazło zastosowanie w leczeniu osteoporozy. Są one adsorbowane na powierzchni kryształów hydroksyapatytu tworzących kość i pozostają tam praktycznie na stałe. Bisfosfoniary wpływają zarówno na parametry fizyczne minerałów kości, jak i na komórki kostne, hamując aktywność osteoklastów. Bisfosfoniary nie upośledzają tworzenia macierzy kostnej przez osteoblasty [9,10]. Każda nowa generacja bisfosfoniarów cechuje się znacznie większą skutecznością hamowania resorpcji kości in vitro i in vivo. Zestawienie najczęściej stosowanych BF oraz ich aktywność antyresorpcyjną przedstawia tab. 1.

Tab.1. Najczęściej stosowane bisfosfoniary oraz ich aktywność antyresorpcyjną [10].

Nazwa użytkowa	Nazwa chemiczna	Krotność względnej aktywności
Etidronate	(1-Hydroxyethylidene)bisphosphonate	1
Clodronate	(Dichloromethylene)bisphosphonate	10
Pamidronate	(3-Amino-1-hydroxypropylidene)-bisphosphonate	100
Alendronate	(4-Amino-hydroxybutylidene) bisphosphonate	100-1.000
Ibandronate	[1-Hydroxy-3-(methylpentyl-amino)-propylidene]-bisphosphonate	1.000-10.000
Risedronate	[1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)-ethylidene]-bisphosphonate	1.000-10.000
Zolendronate	[1-Hydroxy-2-(1-imidazol-1-yl)-ethylidene]-bisphosphonate	ponad 10.000

Wadą BF jest bardzo niska wchłanianość z przewodu pokarmowego - poniżej 1% oraz ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Reżim przyjmowania rano i przebywania na czczo przez 30 minut w pozycji stojącej oraz zakaz przyjmowania jakichkolwiek pokarmów w tym czasie jest dla chorych uciążliwy. Przy stosowaniu się do zaleceń odnośnie ich stosowania BF są lekami z reguły dobrze tolerowanymi. Głównym działaniem niepożądanym BF są objawy brzuszne - nudności, dyspepsja, i bóle mięśniowo – szkieletowe, rzadziej pojawiają się zaparcia, biegunka. Bisfosfoniary mogą najczęściej powodować miejscowe podrażnienie śluzówki górnego odcinka przewodu pokarmowego. Opisywano przypadki: zapalenia przełyku, owrzodzeń lub nadżerek przełyku, w niektórych przypadkach wymagających hospitalizacji. Ryzyko wystąpienia tego typu powikłań jest większe u pacjentów, którzy nie stosują się do zaleceń i np. leżą po przyjęciu tabletki lub odpowiednio jej nie popijają szklanką wody [10,14,15].

### **Etidronian**

Etidronian jest najstarszym bisfosfonianem stosowanym w leczeniu. Podawany jest w sposób cykliczny, w dawce 400 mg/dzień przez 14 dni co 4 miesiące przez 3 lata. Po jego stosowaniu obserwowano wzrost gęstości mineralnej kości rzędu 1,8% rocznie. Doniesienia o jego skuteczności antyzłamaniowej są rozbieżne. Długotrwałe stosowanie etidronianu może prowadzić do zahamowania mineralizacji i osteomalacji [10,16].

### **Alendronian**

O alendronianie mamy obecnie największą liczbę publikacji, dokumentujących jego korzystne działanie w osteoporozie. Wpływ alendronianu na redukcję złamań wykazano w prospektywnym, randomizowanym badaniu FIT [17]. W badaniu tym oceniono 6.459 pacjentów, stosując dawki 5, 10 mg dziennie lub placebo. Leczenie alendronianem spowodowało istotny spadek ilości nowych złamań kręgow o 47%. Wykazano również redukcję ryzyka złamania bliższego końca kości udowej o 51% i kości promieniowej o 48%. Ryzyko wszystkich złamań zmniejszyło się w całej grupie otrzymującej alendronian o 20%. Badanie to wykazało również, że większe efekty daje leczenie kobiet z grupy większego ryzyka (np. wcześniejsze złamanie kręgu). Badania nie udowodniły zmniejszenia ryzyka złamania u kobiet z BMD wyższym niż  $-2.5$  T-score [17,18,19]. Od niedawna dostępny jest preparat zawierający 70 mg alendronianu stosowany raz w tygodniu. Dawka ta ma na celu zwiększenie wygody stosowania leku. Dawka ta jest dobrze tolerowana i bezpieczna dla pacjenta [20,21,22].

### **Rizedronian**

Rizedronian cechuje bardzo wysoka aktywność antyresorpcyjna i dzięki temu stosowany jest w małej, 5 mg dawce, a leczenie jest obciążone najmniejszą liczbą powikłań. Badanie HIP (Hip Intervention Program) jest jedyną, jak dotąd, prospektywną próbą kliniczną ukierunkowaną na złamanie bkk udowej, którą objęto 9.331 chorych. W oparciu o 232 udokumentowane złamania bkk udowej wykazano ponad wszelką wątpliwość 40% skuteczność przeciwzłamaniową dla bkk udowej. Częstość złamań kręgosłupa zmniejszyła się o 60%. Gęstość mineralna kości wzrosła istotnie w porównaniu do placebo w kręgosłupie, bkk udowej i k. Promieniowej. Profil bezpieczeństwa rizedronianu nie różnił się od grupy placebo (łącznie z objawami z przewodu pokarmowego) [23,24].

### **Inne bisfosfony**

Obecne prace mają na celu ustalenie skuteczności w zapobieganiu złamaniom ibandronianu i zolendronianu. Dla tych i innych BF opracowuje się system podawania raz w tygodniu, raz w miesiącu, a nawet raz w roku. Trwają też badania ma formą dożylną BF. Warto wspomnieć, że większość BF znalazło zastosowanie w chorobie nowotworowej, w której opóźniają rozwój przerzutów [10].

### **Kalcytonina**

Kalcytonina (KT) jest hormonem peptydowym wydzielanym przez komórki C tarczycy, regulującym gospodarkę wapniową organizmu. KT jest wydzielana w odpowiedzi na wysoki poziom wapnia zjonizowanego we krwi. Obniża poziom wapnia przez zmniejszenie aktywności osteoklastów. Ma działanie przeciwstawne do parathormonu. W leczeniu osteoporozy stosowane są preparaty kalcytoniny łososiowej (aerозole donosowe i preparaty parenteralne) i ludzkiej (dawnej). W ostatnich latach przedstawiono wyniki próby klinicznej PROOF opartej na badaniach 1.255 kobiet w okresie postmenopauzalnym. KT podawano donosowo w sposób ciągły w dawkach 100, 200, 400 jm. Złamania kręgosłupa oceniano na

podstawie morfometrii. Wykazano, że KT podawana w sposób ciągły w dawce 200 jμm zmniejsza o 36% wystąpienie kolejnego złamania kręgosłupa. BMD kręgosłupa zwiększa się o 1,5- 2,0%, natomiast nie stwierdzono zmian BMD w obrębie bkk udowej. Nie stwierdzono również wpływu na częstość złamania bliższego końca kości udowej. Zarówno dawka 100 jak i 400 jμm okazały się nieskuteczne [25]. Sugeruje się, że wynika to z „wyczerpywania się” receptora kalcytoniny. W badaniu stosowano wyłącznie leczenie ciągłe, chociaż w Polsce na przykład, jest dość popularne leczenie cykliczne. Niestety, jak dotąd nie ma żadnych udokumentowanych wyników tego schematu leczenia, spełniających kryteria naukowe [25,26]. Wydaje się również niezrozumiałe istotne zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa przy minimalnym wzroście BMD (1-2%! ). Może to wynikać ze stwierdzonej w badaniach histologicznych poprawy mineralizacji beleczek, jak i zmniejszenia aktywności osteoklastów, która prowadzi do mniejszej erozji, a zwłaszcza perforacji beleczek [27,28]. Bezsprzecznie pozytywnym efektem działania kalcytoniny jest jej działanie przeciwbólowe, co z pewnością wpływa na poprawę stanu ogólnego i sprawności fizycznej pacjenta [2].

### **Hormonalna terapia zastępcza**

Obniżenie poziomu estrogenów w menopauzie jest zasadniczą przyczyną osteoporozy u kobiet [29]. Znika ochronny mechanizm działania estrogenów, które mają „własne receptory” w osteoblastach [30]. Estrogeny wpływają zatem bezpośrednio na osteoblasty, wzmacniając ich aktywność i przedłużając czas ich przeżycia, a z drugiej strony przyspieszając apoptozę osteoklastów (naturalne obumieranie komórek) [31]. Obniżenie poziomu estrogenów pociąga również za sobą zwiększoną zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego [32] oraz zmiany w poziomach lipidów. W ciągu 6 lat po menopauzie kobiecie grozi utrata nawet do 1/3 masy kostnej w kręgosłupie [33]. Wydawałoby się zatem bardzo logiczne uzupełnienie powstałego braku estrogenów hormonalną terapią zastępczą (HTZ) i to przez cały okres menopauzy. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ ) może być stosowana w formie terapii doustnej np. skoniugowane estrogeny, przezskórnej lub iniekcji domięśniowych, czy też implantów. Stosowana jest w postaci terapii sekwencyjnej lub ciągłej estrogenowo-progestagenowej lub estrogenowej. W badaniach retrospektywnych u kobiet po menopauzie stwierdzono, iż terapia z wykorzystaniem dawki 50 μg estradiolu spowodowała przyrost masy kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa o 7% a w szyjce kości udowej o 3% po 12-to miesięcznym okresie terapii [34,35]. Poza leczeniem i profilaktyką osteoporozy główną zaletą HTZ jest eliminacja dolegliwości wypadowych okresu przekwitania, tj.: uderzeń gorąca, nadmiernej potliwości, labilności emocjonalnej, bezsenności, trudności w koncentracji i zapamiętywaniu, kołatań serca, dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego. HTZ obarczona jest wieloma powikłaniami, jak:

- nieregularne krwawienia z dróg rodnych
- incydenty zatorowo-zakrzepowe
- zaburzenia funkcji wątroby
- wzrost ciśnienia tętniczego
- wzrost ryzyka wystąpienia raka sutka, błony śluzowej jamy macicy i jajnika.

Niestety, próba kliniczna HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) oparta na badaniu 2.763 kobiet średnio w wieku 66,7 wykazała całkowitą nieskuteczność HTZ w zapobieganiu schorzeń układu krążenia, przy znaczącej obecności działań ubocznych [36]. Zatem miejsce HTZ jest obecnie we wczesnej profilaktyce zaburzeń menopauzalnych i przez okres nie dłuższy niż 5 lat .

### **Tibolon**

Jest syntetycznym analogiem hormonów płciowych o własnościach estrogenowych, androgenowych i progestagennych, zbliżonych do sterydów anabolicznych. Dzięki

komponencie androgenowej zmniejsza obrót kostny o 30-50% [36] i prowadzi do wzrostu masy kostnej o 2-5% w ciągu pierwszych dwóch lat stosowania [37]. Tibolon obniża poziom cholesterolu, trójglicerydów, HDL-cholesterolu, nie wpływa na poziom LDL w surowicy [38]. Wpływ leku na układ hemostatyczny wydaje się prowadzić do przewagi procesów fibrylizy przy niezaburzonych procesach krzepnięcia. W chwili obecnej prowadzone są badania kliniczne nad zmniejszeniem ryzyka złamań osteoporotycznych jak i obniżeniem ryzyka występowania chorób układu krążenia przy stosowaniu tibolonu.

### **SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator)**

SERMy - selektywne modulatory receptora estrogenowego - są grupą leków stworzoną i zaprojektowaną tak, aby utrzymać korzystny wpływ estrogenowy na układ krążenia a zarazem leczyć osteoporozę bez niekorzystnych objawów ubocznych estrogenów (wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory sutka i endometrium). Wpływając na proliferację i aktywność osteoklastów i osteoblastów zwiększają wytwarzanie białek macierzy kostnej tj. fosfatazy alkalicznej, osteonektyny, osteokalcyny i kolagenu. Hamują wytwarzanie jamek kostnych przez osteoklasty. W badaniu klinicznym nad raloksyfenem (MORE) opartym na grupie 7.705 kobiet po menopauzie z rozpozną osteoporozą wykazano istotną redukcję złamań kręgow w obu grupach otrzymujących raloksyfen, zarówno wśród kobiet z występującym uprzednio złamaniem kręgu, jak i bez. Nie stwierdzono natomiast istotnej redukcji złamań pozakręgowych w porównaniu do placebo [39]. W badaniu MORE wykazano redukcję o 76% ryzyka wystąpienia inwazyjnego raka sutka, o 90% wystąpienia estrogenozależnego raka sutka. SERMy działają bowiem antagonistycznie w stosunku do receptorów estrogenowych w gruczole sutkowym i hamująco na procesy rozrostowe wobec ludzkich komórek raka sutka [40,41,42]. Terapia preparatami z grupy SERM obarczona jest również działaniami niepożądanymi, jakkolwiek niezbyt częstymi.

### **PTH**

PTH jest hormonem białkowym wydzielanym przez gruczoły przytarczyc i razem z kalcytoniną odpowiada za regulację gospodarki wapniowej. Wykazano, że PTH podawany w małych dawkach ma działanie anaboliczne na kość poprzez zwiększenie liczby aktywnych osteoblastów. Stwierdzono, że przerywane, cotygodniowe podawanie PTH zwiększyło gęstość mineralną kręgosłupa lędźwiowego [43]. W niedawno opublikowanych doniesieniach wykazano, że trwająca 21 miesięcy terapia parathormonem u kobiet z wcześniejszym złamaniem kręgu zmniejszyła liczbę nowych złamań kręgow o 63%, a złamań pozakręgowych o 54% [44]. Wykazano również, że leczenie parathormonem zmniejsza ryzyko złamań kręgow i złamań pozakręgowych, zwiększa średnią gęstość mineralną kości i jest dobrze tolerowane przez pacjentów. Istotnym jest również zwiększenie masy mięśniowej przez PTH [44]. Preparaty PTH będą wprowadzone do leczenia w najbliższej przyszłości.

### **Fluor**

Podawanie związków fluoru (ZF) obok hormonalnej terapii zastępczej należy do najstarszych metod leczenia osteoporozy. Związki F są stosowane w osteoporozie od 41 lat. W latach 80-tych fluor był powszechnie uznany za „jedyne skuteczny lek zwiększający gęstość mineralną kości”. Fluor oddziałuje zarówno na komórki tkanki kostnej jak i enzymy biorące udział w procesach kostnienia. Stymuluje mitogenezę oraz aktywność osteoblastów, a redukuje liczbę i aktywność osteoklastów, doprowadzając do przewagi kościotworzenia. Fluor był i zapewne będzie przedmiotem kontrowersji, wynikającym przede wszystkim z niewiedzy. Jest on bowiem niezwykle aktywnym pierwiastkiem i zależnie od dawki może mieć działanie bardzo korzystne jak i skrajnie szkodliwe. Większość opracowań dotycząca osteoporozy oparta jest

na stosowaniu dużej dawki w 50-80 NaF/dobę co doprowadza do produkcji kości patologicznej [45,46,48]. Niewielkie dawki NaF 20-30mg/dobę powodują równomierny wzrost przebudowy kości. Zmniejszenie resorpcji kości korowej u mężczyzn po kilkunastoletniej podaży małych dawek fluoru 10 mg NaF wykazał Czerwiński [50]. Najczęściej stosowanym w celach terapeutycznych jest fluorek sodu (NaF). Znacznym postępowaniem w leczeniu ZF było wprowadzenie monofluorofosforanu dwusodowego-MPF ( $\text{Na}_2\text{P}_0_3\text{F}$ ), który zapobiega powstawaniu wysokich jednorazowych stężeń fluoru w surowicy, wydłużając równocześnie jego stężenie terapeutyczne [51,52,53,54,55,56]. Publikowane wyniki leczenia związkami fluoru (ZF) są rozbieżne. Wszyscy leczący ZF obserwowali znaczny wzrost gęstości mineralnej kręgosłupa. Nieliczni stwierdzili ten efekt w obrębie szyjki kości udowej. Natomiast w zakresie przedramienia wykazywano najczęściej brak reakcji, rzadko zwiększenie, a niekiedy nawet zmniejszenie gęstości mineralnej. Przedmiotem największej kontrowersji jest wpływ fluoru na występowanie złamań. Znamienne statystycznie zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa po leczeniu ZF udowodnił Pak, brak wpływu stwierdził Ringe [57], a zwiększenie podaje Kleerekoper. Brak jest doniesień o wpływie ZF na zmniejszenie liczby złamań szyjki kości udowej, a są doniesienia o zmęczeniu złamaniach skutkiem terapii fluorowej [48,52,54,55]. Wiadomo, że wysokie dawki 80 mg prowadzą do powstania kości fluorowej i złamań patologicznych. Możliwe jest natomiast również kojarzenie z innymi schematami leczenia, jak: podawanie ZF z Kalcitoniną lub HRT [54,58,59]. Największą wadą fluoru jest to, że jest on beznadziejnie tani i badania nad jego zastosowaniem w leczeniu są nieopłacalne (EC).

### **Stront**

Stront jest jednym z najnowszych leków stosowanych w osteoporozie, na razie w ramach badań naukowych. W badaniach obserwowano działanie zarówno antyresorpcyjne jak i wzmacniające tworzenie kości. Wykazano wzrost BMD w kręgosłupie i bkk udowej. Częstość złamań kręgosłupa była mniejsza u osób leczonych w porównaniu do grupy kontrolnej [60].

### **Nie - farmakologiczne leczenie osteoporozy**

Większość stosowanych preparatów w leczeniu osteoporozy zmniejsza ryzyko złamania poprzez zwiększenie BMD. Kość o podwyższonym (w miarę rozsądku) poziomie BMD, jest bardziej odporna na siłę, jaka działa w momencie upadku, ale w granicach jej wytrzymałości. Zatem w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym bardziej istotne jest unikanie upadków, niż leczenie farmakologiczne. Należy pamiętać, że kobieta upada najczęściej we własnym domu poślizgnąwszy się w łazience. Usunięcie tych i innych przyczyn zewnętrznych jest dość łatwe. Obowiązkiem lekarza jest poinformowanie o tym zagrożeniu każdej chorej z osteoporozą, a nie tylko wręczenie recepty.

Czynników ryzyka upadku jest wiele. Za najistotniejsze, tzw. niezależne czynniki ryzyka upadku przyjmuje się [61]:

- zmniejszenie napięcia i siły mięśniowej
- osłabienie balansu bocznego
- osłabienie wzroku
- terapia wielolekowa, leki, które mogą przyczyniać się do upadku
- osłabienie postrzegania

Utrzymanie sprawności fizycznej jest tutaj kluczowym zagadnieniem. Niestety, w miarę starzenia się następuje obniżenie wydolności wielu układów, prowadząc do coraz większego ryzyka upadku i złamania. Ćwiczenia fizyczne u osób starszych nie zwiększają masy kostnej, ale podnoszą ogólną sprawność. Jak dotąd tylko jeden system rehabilitacji – Tai-Chi wykazał w próbie klinicznej skuteczność w poprawie balansu ciała.

Coraz bardziej stają się popularnie ochraniacze na biodra. Ich skuteczność została udowodniona w badaniach naukowych. Doświadczonemu ortopedzie jest jednak trudno w to uwierzyć pamiętając, że w większość złamań bkk udowej jest powodowana urazem skrętnym a nie bezpośrednim. Być może samo noszenie ochraniacza stymuluje chorą do zachowania ostrożności lub modyfikuje jej typ chodu. Zestawienie możliwych sposobów działania nie-farmakologicznego przedstawia tab. 2.

Tab. 2. Korzystne leczenie nie-farmakologiczne w osteoporozie [61]

<b>Zagrożenie</b>	<b>Ochrona</b>
Złamanie związane z upadkiem	Ochraniacz na biodra
Oslabienie siły mięśniowej	Progresywne ćwiczenia oporowe
Zmniejszenie siły mięśniowej	Wibracje całego ciała (Galileo)
Oslabienie stabilności	Ćwiczenie Tai-Chi, programy balansu
Utrudniona lokomocja	Spacer, taniec, fizykoterapia
Przewlekły ból	Leczenie p. bólowe
Habitualny brak aktywności	Promocja aktywności fizycznej
Depresja, lek przed upadkiem	Leki, psychoterapia
Zagrożenia w domu	Adaptacja otoczenia
Oslabienie wzroku	Okulary, leczenie operacyjne, laser

Zasady leczenia złamań osteoporotycznych, z wyjątkiem metod operacyjnych, są bardzo mało znane. Zakładanie gorsetów gipsowych w osteoporotycznych złamaniach kręgosłupa jest niestety nadal stosowane!!! Takie leczenie prowadzi do dalszego obniżenia masy kostnej, osłabienia siły mięśniowej i w konsekwencji do dalszych złamań. Z drugiej strony do wyjątków należy wdrożenie leczenia farmakologicznego w złamaniu np. typu Collesa czy bkk udowej. U chorych tych rozpoznaje się złamanie, a nie osteoporozę jako schorzenie podstawowe!

Złamania kręgosłupa w osteoporozie reprezentują całkowicie odmienny problem niż złamania urazowe. W przeciwieństwie do nich, są one zawsze stabilne i nigdy nie grożą uszkodzeniem rdzenia kręgowego [1]. Podstawą leczenia jest przede wszystkim profilaktyka bólu ostrego i przewlekłego. W leczeniu wyróżnia się 3 okresy:

- I ostry 3 tyg.
- II gojenie złamania 3 tyg.
- III lordotyczne bóle krzyża ok. 3 tyg.

W okresie ostrym stosuje się:

I tydzień: leczenie, leki p. bólowe, p. zaparciowe i pionizacja w gorsecie np. Javetta, jeżeli jest potrzebny.

II tydzień : pionizacja 10-krotnie po 10 minut

III – tydzień, 20-krotna po 10 minut.

Odstawienie gorsetu powinno nastąpić najpóźniej do 10 tygodni.

W leczeniu złamań nie-operacyjnych kończyn obowiązuje jak najoszczędniejsze i jak najkrótsze unieruchomienie. Niezbywalną zasadą jest natychmiastowa rehabilitacja. Problem leczenia złamań w osteoporozie przekracza ramy niniejszego opracowania.

## PIŚMIENNICTWO

1. Riggs B.L., Melton L.J.: Osteoporosis. Etiology, Diagnosis, and Management. Drug Therapy Formation-Stimulating Regiments. 403-434. Raven Pres, New York, 1988.
2. National Osteoporosis Foundation: Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int.* 1998, suppl. 4, 7-80.
3. Badurski J., Sawicki A., Boczoń S.: Osteoporoza. Osteoprint, Białystok 1994.
4. Reginster J.L.: Treatment of bone in elderly subjects: calcium, vitamin D, fluoride, bisphosphonates, calcitonin. *Horm Res.* 1995, 43-83.
5. Heaney R.P.: Vitamin D: How much do we need, and how much is too much. *Osteoporosis Int.*, 2000, 11, 553-555.
6. Domrongkichaiporn S. i wsp. Risk of Calcium Oxalate Nephrolithiasis after Calcium or Combined Calcium and Calcitriol Supplementation in Postmenopausal Women, *Osteoporosis Int.*, 2000, 11, 486-492.
7. Dawson-Hughes B., Harris SS., Krall EA. i wsp.: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997, 337, 670-676.
8. Chapuy M.A.C., Argot M.E., Duboeuf F. i wsp.: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992, 327, 1637-42.
9. Iqbal M.M.: Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *South Med J.* 2000 93 (1), 2-18.
10. Fleisch H.: Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Academic Press, London, 2000.
11. LeBoff M.S., Kohlmeier L., Hurwitz S., Franklin J., Wright J., Glowacki J.: Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA.* 1999, 281(16), 1505-11.
12. Lesser G.T.: Vitamin D deficiency in women with hip fracture. *JAMA.* 2000 Mar 15, 283(11), 1425-6.
13. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., Shaw A.C., Deraska D.J., Kitch B.T., Vamvakas E.C., Dick I.M., Prince R.L., Finkelstein J.S.: Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998 Mar 19, 338(12), 777-83.
14. Lufkin E.G., Argueta R., Whitaker M.D. i wsp.: Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporosis Int.* 1994, 4, 320-2.
15. Watts N.B. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994, 20, 717-34.
16. Meunier P.J.: Osteoporosis: Diagnosis and management. London, 1998.
17. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. i wsp.: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996 Dec 7, 348(9041), 1535-41.
18. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. i wsp.: 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 Dec 23-30, 280(24), 2077-82.
19. Karpf D.B., Shapiro D.R., Seeman E., Ensrud K.E. i wsp.: Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA.* 1997 Apr 9, 277(14), 1159-64.
20. Bone H.G., Adami S., Rizzoli R., Favus M. i wsp.: Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther.* 2000 Jan, 22(1), 15-28.

21. Baran D.: Osteoporosis. Efficacy and safety of a bisphosphonate dosed once weekly. *Geriatrics*. 2001 Mar, 56(3), 28-32.
22. Schnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G., Adami S. i wsp.: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)*. 2000 Feb, 12 (1), 1-12.
23. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., McKeever C.D. i wsp.: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999 Oct 13, 282(14), 1344-52.
24. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H. i wsp.: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1, 344(5), 333-40.
25. Chesnut Ch. R. III i wsp.: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am. J. Med*. 2000, 109, 267-276.
26. Badurski J. i wsp.: Kalcytonina w leczeniu zmian kości i stawów – uzasadnienie doświadczalne i kliniczne oraz doświadczenia własne. *Pol. Tyg. Lek*, 1993, 48, supl. 65-68.
27. Chavassieux PM i wsp.: Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *Clin. Invest* 1997, 100 1475-1480.
28. Thamsborg G. i wsp.: Effect of nasal salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996, 18, 207-212.
29. Melton L.J.: How many women have osteoporosis now. *Bone Miner Res*, 1993; 10:175-177.
30. Siddle N., Sorrel P., Whitehead M.: The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: Identification of a subgroup of women with premature bone loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril*. 1987, 47, 94-100.
31. Wallace W.A., Price V.H., Elliot C.A., MacPherson M.B.A., Scott B.W.: Hormone replacement therapy acceptability to Nottingham postmenopausal women with risk factor for osteoporosis. *J Royal Soc Med* 1990, 83, 699-701.
32. Advisory Group on Osteoporosis. Department of Health. HMSO, 1994
33. Ryan P.J., Harrison R., Blake C.M., Fogelman I.: Compliance with hormone replacement therapy after screening for postmenopausal osteoporosis. *BJOG*, 1992, 99, 325-328.
34. Grey A.B., Cundy T.F., Reid I.R.: Continuous combined oestrogen/progesterone therapy is well tolerated and increases bone density at hip and spine in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1994, 40, 671-677.
35. Holland E.F.N., Leather A.T., Stud J.W.W.: Increase in bone mass of older women with low bone mineral density after one year of percutaneous oestradiol implants. *Br J Obstet Gynaecol* 1995, 102, 238-242.
36. Hulley S., Grady D., Bush T i wsp.: Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998, 280, 605-613.
37. Bjarnason N.H., Bjarnason K.: Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81, 2419-22.
38. Lippuner K., Haenggi W.: Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or trans dermal hormone replacement therapy with 17-beta-estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997, 12, 806-812.

39. Bjarnason N.H., Bjarnason K.: Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 6, 1752-56.
40. Ettinger B., Black D.M.: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomised clinical trial. *JAMA* 1999, 282, 637-645.
41. Delmas P.D., Bjarnason N.H.: The effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol and uterine endometrium in postmenopausal women. *NEJM* 1997, 337, 1641-47.
42. Cummings S.R., Eckert S., Krueger K.A., Grady D., i wsp.: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999 Jun 16, 281(23), 2189-97.
43. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H., Knickerbocker R.K., i wsp.: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999 Aug 18, 282(7), 637-45.
44. Bell N.H., Termine J.D.: Treatment and prevention of osteoporosis: future directions. *J S C Med Assoc.* 2001, 97, 3, 99-101.
45. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., Gaich G.A., Reginster J.Y., Hodsmann A.B., Eriksen E.F., Ish-Shalom S., Genant H.K., Wang O.: Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001, 344(19), 1434-1441.
46. Boivin G., Chapuy M.C. i wsp.: Fluoride content in human iliac bone: results in controls, patients with fluorosis, and osteoporotic patients treated with fluoride. *J Bone Miner. Res.* 1988, 3, 497-502.
47. Czerwiński E.: Ilościowa ocena zmian występujących pod wpływem fluoru w kości korowej i gąbczastej oraz ich znaczenie diagnostyczne. Kraków 1994.
48. Gruber H.E., Baylink D.J.: The effects of fluoride on bone. *Clin. Orthop.* 1991, 267, 264-277.
49. Hedlund L.R., Gallagher J.C.: Increased incidence of hip fractures in osteoporotic women treated with sodium fluoride. *J. Bone Mineral. Res.* 1989, 4, 223-225.
50. Bernstein D.S., Sadowsky N., Hegsted D.M., Guri C.D., Stare F.J.: Prevalence of osteoporosis in high- and low-fluoride areas in North Dakota. *JAMA.* 1966, 198, 499-504.
51. Czerwiński E.: Fluoride prevents age-related cortical bone loss in men. *ASBMR-IBMS 1-6.12.98 San Francisco, Abstract.*
52. Farrerons J., Rodriguez-de-la-Serna A., Guanabens N., Armadans L., Lopez-Navidad A., Yoldi B.; Renau A, Vaque J.: Sodium fluoride treatment is a major protector against vertebral and nonvertebral fractures when compared with other common treatments of osteoporosis: a longitudinal, observational study. *Calcif-Tissue-Int.* 1997, 60(3), 250-254.
53. Kleerekoper M., Peterson E.L., Nelson D.A. Philips E., Schork M.A., Tilley B.C., Partitt A.M.: A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis int.* 1991, 1, 155-161.
54. Mammelle N., Meunier P.J., Dusan R., Guillaume M., Martin J.L., Gaucher A., i wsp.: Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988, II, 361-165.
55. Meunier P.J.: *Osteoporosis: Diagnosis and management.* London, 1998; Ringe J.D: Stimulators of bone formation for the treatment of osteoporosis: 131-148.

56. Riggs B.L., O'Fallon W.M., Lane A. i wsp.: Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: Extended observation and additional analysis. *J. Bone Miner. Res.* 1994 9, 265-275.
57. Ringe J.D., Kipshoven C., Rovati L., i wsp.: Therapy of idiopathic male osteoporosis: A three year study with calcium and low dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporosis Int.* 1996, 6(suppl. 1), 96.
58. Okuda A., Kanehisa J., Heersche J.N.: The effects of sodium fluoride on the resorptive activity of isolated osteoclasts. *J Bone Miner Res.* 1990, suppl. 1, 5, 115-120.
59. Ringe J.D., Meunier P.J.: What is the future for fluoride in treatment of osteoporosis? *Osteoporosis Int.* 1995, 5, 71-74.
60. Meunier PJ, Slosman D.: Strontium Ranelate as a treatment of vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1997, 12, 129
61. Runge M.: Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions. SY19 IOF World Congress on Osteoporosis. Lisbon, 10-14.05.02.