

Czerwiński E., Czerwińska M., Chrzanowski T.: Wpływ leczenia farmakologicznego na poprawę jakości kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, 2005, vol. 7, Suppl. 1; 81-82 (L25).

Wpływ leczenia farmakologicznego na poprawę jakości kości

Czerwiński E.^{1,2}, Czerwińska M.², Chrzanowski T.²

¹ Zakład Chorób Kości i Stawów Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

² Krakowskie Centrum Medyczne, ul. Kopernika 32, Kraków, www.kcm.pl

Słowa kluczowe:

jakość kości, wytrzymałość kości, przebudowa kości, resorpcja kości, kościotworzenie, osteoblast, osteoklast, histomorfometria

Przewaga procesów resorpcji nad tworzeniem powoduje obniżenie jej jakości, czyli zmniejszenia odporności na złamania. Składa się na to zmniejszenia masy kości, pogorszenia mikrostruktury, oraz zmiany w składniach organicznych i w komórkach kostnych. Podstawową przyczyną tych zaburzeń w osteoporozie u kobiet jest niedobór estrogenów w okresie menopauzy. Powoduje to rozregulowanie kontroli osteoblasta nad osteoblastem poprzez system RANK-L i cytokin IL-2, IL-5, PG2, M-CSF, TGF- β , TNF-I. W efekcie zwiększa się częstość aktywacji resorpcji, rekrutacja osteoklastów, ich aktywacja i wydłużenie czasu życia, a osłabienie kościotworzenia. Nadmierna przebudowa prowadzi do przerywania połączeń międzybeleczkowych i perforacji beleczek. Takie osłabienie struktury powoduje w konsekwencji do mikrouszkodzenia tkanki kostnej. Obniżona reakcja osteoblasta i osteocyta na mikrouszkodzenia prowadzi do ich akumulacji, powstają mikropęknięcia i w konsekwencji zwiększa się ryzyko złamania.

Idealnym modelem poprawy jakości kości jest odbudowa jej struktury i masy tak, by miała taką wytrzymałość jak przed rozpoczęciem zaniku osteoporotycznego, który niestety, mógł już trwać nawet 20 lat (np. u kobiety 50 letniej). Mechanizm działania leku antyosteoporotycznego może opierać się na bezpośrednim wpływie na komórki kostne, głównie na drodze receptorowej (estrogeny, SERM-raloksyfen, PTH, anty-RANKL), modyfikacji pozakomórkowych procesów biochemicznych metabolizmu kostnego oraz zmianie rozpuszczalności substancji mineralnej kości. Klinikzną weryfikacją poprawy jakości jest zmniejszenie ryzyka złamania. Wiarygodnym pomiarem jakości są mechaniczne testy na wytrzymałość, a pośrednią oceną jest badanie histomorfometryczne.

Komórką odpowiedzialną za kościotworzenie i regulację resorpcji jest osteoblast. Raloksyfen, przedstawiciel leków grupy SERM modyfikuje aktywność receptora estrogenowego (ER α , ER β). W efekcie zwiększa się liczba, aktywność i czas życia osteoblastów, które wzmagają produkcję białek osteoindukcyjnych i cytokin stymulując kościotworzenie. Równocześnie hamuje aktywność osteoklastów przez układ RANK i cytokin. Zmniejszają one rekrutację osteoklastów, obniżają ich aktywność i przyspieszają apoptozę. W badaniach histologicznych stwierdzono zmniejszenie częstości aktywacji o 24,3% i nieznacznie zwiększoną objętość beleczek. W badaniach klinicznych owocuje to zmniejszeniem częstości złamań kręgosłupa przy niewielkim wzroście BMD, jednakże nie wpływa na częstości złamań obwodowych.

Bisfosfoniany mają działanie wyłącznie antyresorpcyjne. Łączą się z hydroksyapatytami kości zmniejszając ich rozpuszczalność, obniżając rekrutację i aktywność osteoklastów oraz przyspieszając ich apoptozę. Aktywacja przebudowy kości spada dramatycznie o 92-87%. Powoduje to zwiększenie mineralizacji beleczek przy niewielkim wzroście ich objętości. Hypermineralizacja może prowadzić do powstania mikrouszkodzeń, a wraz ze zmniejszeniem aktywności resorpcyjnej do zablokowania możliwości ich reparacji. W praktyce klinicznej

obserwujemy znaczny wzrost BMD i zasadnicze zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa i kończyn.

Ranelinian strontu ma działanie zarówno antyresorpcyjne jak i kościotwórcze. Zmniejsza rozpuszczalność minerałów, hamuje działalność osteoklastyczną a stymuluje osteoblastyczną. W badaniach eksperymentalnych udokumentowano zmniejszenie powierzchni osteoklastów o 60%, natomiast zwiększenie objętości beleczek kostnych o 41%. Ranelinian strontu zwiększa masę kostną oraz wytrzymałość kości u zdrowych zwierząt. W badaniach u ludzi wykazano, że nie zaburza on mineralizacji, a efekt biologiczny jest liniowo zależny od dawki. W badaniach klinicznych wykazano zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa i bliższego końca kości udowej.

Parathohormon 1-34 podawany podskórnym okazał się jak dotąd, najbardziej skutecznym lekiem w osteoporozie. Gwałtownie nasila kościotworzenie i tak podawany nie wpływa na resorpcję kości. Daje niespotykaną dotąd odbudowę struktury kości poprzez wzrost gęści aż o 48% i grubość beleczek o 17% . W ciągu 18 miesięcznej terapii uzyskano zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa o 66% i obwodowych 54 %.