



Komentarz

doc. dr hab. med. Edward Czerwiński,^{1,2} dr n. med. Jolanta Osiełeniec²

¹ Zakład Chorób Kości i Stawów CM UJ, Kraków

² Krakowskie Centrum Medyczne, Kraków

W leczeniu chorób przewlekłych, w tym osteoporozy pomenopauzalnej, powodzenie terapii w dużej mierze zależy od przestrzegania zaleceń lekarskich, czyli od systematyczności przyjmowania leków. Podawanie doustnych bisfosfonianów to mało przyjazna terapia, gdyż z powodu bardzo niskiej biodostępności (poniżej 1%) uzyskanie efektu leczniczego jest uwarunkowane przestrzeganiem rygorystycznych zasad, tj. zażywania na czczo, co najmniej 30 min przed pierwszym posiłkiem, popijania szklanką przegotowanej wody, po przyjęciu leku pozostawania w pozycji pionowej. Dodatkowo spożycie pokarmu lub napoju innego niż czysta woda zmniejsza wchłanianie bisfosfonianów nawet o 90%. W związku z tym nawet ok. 70% pacjentów, którzy muszą przyjmować leki codziennie, w ciągu roku przerywa leczenie, co niekorzystnie wpływa na skuteczność terapii, zmniejszając efekt przeciwwłamaninowy.¹

Możliwe działania niepożądane doustnych bisfosfonianów, np. podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego, nudności, wymioty czy nawet występowanie nadżerek lub owrzodzeń, mimo że w codziennej praktyce dotyczą najczęściej chorych, którzy nie przestrzegają zaleceń dotyczących sposobu przyjmowania leku, są kolejnym powodem przerywania leczenia.^{1,2} Dlatego aby zwiększyć efektywność terapii doustnymi bisfosfonianami, wprowadzono preparaty do zażywania raz w tygodniu: alendronian 70 mg, rizedronian 35 mg,³ a następnie zarejestrowano, na podstawie wyników badania MOBILE, doustny ibandronian w dawce 150 mg podawanej raz w miesiącu.⁴

Preparaty doustne przyjmowane raz w tygodniu lub raz w miesiącu uczyniły terapię osteoporozy mniej uciążliwą, ale nie uwolniły pacjenta od konieczności zachowania reżimu zażywania leku i nadal były przeciwwskazane przy niektórych towarzyszących schorzeniach górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ciągłe więc modyfikowano sposób podawania bisfosfonianów, tak aby terapia osteoporozy była nie tylko skuteczna i bezpieczna, ale też wygodna dla pacjenta. Tak więc przeprowadzono badania, a następnie zarejestrowano w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej dożylnie bisfosfoniany: ibandronian i zoledronian, podawane odpowiednio raz na 3 miesiące i raz w roku.

**Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Uniwersytetu Medycznego
w Białymstoku zaprasza
do wzięcia udziału w VI Ogólnokrajowej
Konferencji Naukowo-Szkoleniowej
nt. Neuroinfekcji,
która odbędzie się
w dniach od 16 do 18 października 2008 r.
w Hotelu Gołębiowski w Białymstoku**

Tematami przewodnimi Konferencji będą:

1. Sytuacja epidemiologiczna wybranych chorób zakaźnych w Polsce
2. Aspekty epidemiologiczne i kliniczne chorób zapalnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego o etiologii zakaźnej i pasożytniczej
3. Aspekty epidemiologiczne i kliniczne zakażeń *Neisseria meningitidis* w Polsce
4. Zasady antybiotykoterapii wybranych zakażeń

Warunkiem uczestnictwa w obradach jest wniesienie opłatyjazdowej w wysokości 250 zł do 30 czerwca 2008 r. na konto Komitetu Organizacyjnego Konferencji Naukowej nt. Neuroinfekcji:
PKO BP SA O / Białystok
50 1020133200001302 0269 6912

Wyczerpujące informacje na temat Konferencji znajdują Państwo na stronie UM w Białymstoku w zakładce „Konferencje i Jazdy” w tabeli VI Ogólnokrajowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa nt. Neuroinfekcji

Organizator: Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Żurawia 14 blok E, 15-540 Białystok;
tel.: 085 7409514 lub 519; faks: 085 7409515;
e-mail: neuroin@umwb.edu.pl

Ibandronian jest nowym aminobisfosfonianem o ok. 10-krotnie wyższej aktywności biologicznej niż alendronian. Podstawą rejestracji ibandronianu jako leku skutecznie zapobiegającego złamaniom w osteoporozie pomenopauzalnej było badanie BONE z 2004 r., w którym wykazano skuteczność terapeutyczną dawki 2,5 mg podawanej codziennie: zmniejszenie ryzyka złamania kręgosłupa o 62% i złamań pozakręgowych o 69%.

Skuteczność ibandronianu podawanego dożylnie w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej wykazano w badaniu DIVA. Wykorzystano w nim koncepcję pomostową (bridging concept) zaakceptowaną w badaniach klinicznych również przez EMEA w 2007 r. Zgodnie z tą koncepcją, jeżeli nowy sposób dawkowania substancji o udowodnionej skuteczności przeciwzłamaniowej wykazuje taki sam wpływ na wzrost BMD i obniżenie stężenia biochemicznych markerów obrotu kostnego jak w poprzednim dawkowaniu, to należy przyjąć, że skuteczność przeciwzłamaniowa jest podobna.

Badano następujące dawki ibandronianu podawanego dożylnie: 2 mg co 2 miesiące i 3 mg co 3 miesiące (uczestnicy badań z grupy kontrolnej codziennie przyjmowali po 2,5 mg ibandronianu doustnie). Po 2 latach leczenia we wszystkich grupach stwierdzono wzrost BMD kręgosłupa odpowiednio w grupach przyjmujących: 2 mg dożylnie – 6,3%, 3 mg dożylnie – 6,4%, a przy dawce 2,5 mg codziennie – 4,8%. Stwierdzono również wzrost BMD w bliższym końcu kości udowej odpowiednio w grupach przyjmujących: 2 mg – 3,2%, 3 mg – 2,8%, 2,5 mg – 4,8%. Wyniki badania potwierdziły, że dawka 3 mg podawana dożylnie co 3 miesiące jest co najmniej tak samo skuteczna jak dawka codzienna 2,5 mg i terapia jest bezpieczna; tak więc dawka 3 mg została zarejestrowana do podawania dożylnie co 3 miesiące.⁵⁻⁷

Kwas zoledronowy jest jednym z najsilniej działających bisfosfonianów obecnie dostępnych w praktyce klinicznej. Początkowo w badaniach nad zastosowaniem zoledronianu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej zaobserwowano, że pojedyncza wyjściowa dawka 4 mg kwasu zoledronowego hamuje resorpcję kości i powoduje przyrost masy kostnej podobnie jak częściej przyjmowane mniejsze dawki tego samego leku. Obserwacja ta stanowiła punkt wyjścia do dalszych badań nad zastosowaniem tego leku w leczeniu osteoporozy podawanego tylko raz do roku.

W 2007 r. opublikowano długo wyczekiwane wyniki badania HORIZON-PFT⁸ dotyczącego prewencji pierwotnej złamań bliższego końca kości udowej w osteoporozie pomenopauzalnej. Wykazano w nich dużą skuteczność przeciwzłamaniową zoledronianu podawanego w dawce 5 mg dożylnie raz w roku. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka złamania kręgow (o ok. 70%), bliższego końca kości udowej (o 41%) oraz innych kości (o ok. 25%). Pod koniec 2007 r. zoledronian w dawce 5 mg podawany raz do roku w infuzji trwającej co najmniej 15 min został zarejestrowany przez EMEA do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie.

Opublikowano także wyniki badania HORIZON-RFT dotyczącego prewencji wtórnej złamań, w którym kwas zoledronowy

podawano przez 2 lata osobom po operacyjnym leczeniu złamania bliższego końca kości udowej. W grupie leczonej odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu o około 28%, a jawnego klinicznie złamania kości o ok. 35%.⁹ Zoledronian stosowany jest też w leczeniu hiperkalcemii nowotworowej, w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanymi nowotworami z przerzutami do kości, a także w chorobie Pageta.

Autorzy artykułu poświęcili dużo miejsca omówieniu bezpieczeństwa stosowania bisfosfonianów. Bezpośrednio po ich dożylnym podaniu obserwuje się przemijające działania niepożądane zwane zbiorczo reakcją fazy ostrej lub objawami grypopodobnymi (ogólne osłabienie, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów oraz bóle kości). Typowo pojawiają się one w ciągu 24 h po podaniu pierwszej dawki leku, w większości przypadków mają łagodny przebieg, nie wymagają leczenia, ustępują samoistnie w ciągu 2-3 dni po podaniu leku, na ogół nie nawracają po kolejnych podaniach lub nawracają w łagodniejszej postaci i ustępują zupełnie po kolejnych dawkach.

Interesująca wydaje się wzmianka autorów o zastosowaniu statyn w zapobieganiu wystąpienia objawów reakcji fazy ostrej po dożylnym podaniu bisfosfonianów, wymaga to jednak dokładniejszych badań.^{10,11}

We wszystkich badaniach nad dożylnymi bisfosfonianami dokładnie monitorowano czynność nerek. U pacjentów leczonych zarówno zoledronianem, jak i ibandronianem ewentualne zmiany w funkcji nerek występowały z taką samą częstością jak w grupach otrzymujących placebo. Jedynie przez pierwszych 10 dni po podaniu zoledronianu częściej obserwowano przejściowe zwiększenie stężenia kreatyniny – u 1,8% pacjentek (a w grupie otrzymującej placebo u 0,8% pacjentek).

Przed dożylnym podaniem bisfosfonianów powinno się oszacować u pacjentek klirens kreatyniny.

Nie zaleca się stosowania ibandronianu u osób z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min oraz zoledronianu przy klirensie poniżej 40 ml/min ze względu na niewielką liczbę danych o stosowaniu tych preparatów w obu populacjach. Nie ma konieczności modyfikacji dawki bisfosfonianów u pacjentek z klirensem kreatyniny powyżej wspomnianych wartości.

U osób w podeszłym wieku i osób przyjmujących leki moczopędne szczególnie ważne jest odpowiednie nawodnienie. Należy też zachować ostrożność, podając bisfosfoniany jednocześnie z innymi lekami, które mogą w sposób istotny wpływać na czynność nerek (np. aminoglikozydami).

W ostatnim czasie przedmiotem wnikliwych analiz jest ryzyko wystąpienia martwicy kości zuchwy u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Jest to bardzo rzadkie powikłanie, jego częstość łącznie dla wszystkich wskazań dla bisfosfonianów jest oceniana na 1/100 tys. pacjentolat.¹³

Większość opisanych przypadków wystąpiła u chorych na nowotwór złośliwy otrzymujących dożylnie w dużych dawkach kwas zoledronowy lub pamidronian. Dotychczas opisano tylko kilkanaście przypadków po leczeniu doustnym z powodu oste-

oporoz. Etiologia martwicy kości żuchwy nie jest w pełni wyjaśniona. U większości pacjentów z rozpoznaną martwicą występowały czynniki predysponujące, takie jak przebyty zabieg inwazyjny w obrębie jamy ustnej (np. ekstrakcja zęba), stan zapalny, leczenie glikokortykosteroidami czy miejscowa radioterapia.

Pierwszym objawem jest zwykle uwidocznienie się fragmentu odstąpiętej kości. Nie ma jednoznacznych cech radiologicznych charakterystycznych dla martwicy kości żuchwy. Najczęściej opisywane są zmiany osteolityczne. W przypadku tego powikłania zaleca się leczenie zachowawcze. Lekarze powinni pamiętać o możliwości takiego działania niepożądanego bisfosfonianów i zwracać pacjentom uwagę na konieczność utrzymywania właściwej higieny jamy ustnej, w tym także sanację uzębienia przed rozpoczęciem przewlekłego leczenia bisfosfonianem, a podczas terapii kierować na okresowe badania stomatologiczne. Zalecenia te dotyczą szczególnie pacjentów z grup ryzyka, tj. leczonych z powodu choroby nowotworowej albo stosujących glikokortykosteroidy. U chorych już przyjmujących bisfosfoniany, jeżeli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych i dążyć do leczenia zachowawczego zębów.^{12,14,15}

Warto jeszcze wspomnieć, o czym nie piszą autorzy artykułu, że podczas badania HORIZON-PFT zaobserwowano częstsze występowanie migotania przedsionków po podaniu zoledronianu, zarówno niewymagające hospitalizacji (2,5% w grupie otrzymującej zoledronian i 1,9% w grupie przyjmującej placebo), jak i wymagające leczenia szpitalnego lub o ciężkim przebiegu (1,3% w grupie otrzymującej zoledronian i 0,6% w grupie przyjmującej placebo), ale nie stwierdzono większego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu ani zgonu z powodu udaru. W żadnym innym badaniu z użyciem kwasu zoledronowego nie potwierdzono związku między stosowaniem tego leku a zwiększeniem ryzyka klinicznie istotnego migotania przedsionków.^{8,16}

Dożylne bisfosfoniany należą do dobrze tolerowanych leków. Civitelli, Napoli i Armamento-Villareal omówili ich działania niepożądane: niektórym z nich można zapobiegać, np. hipokalcemii przez wyrównanie niedoborów wapnia i witaminy D₃ przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu leczenia, niewydolności nerek przez odpowiednie nawodnienie i unikanie jednoczesnego po-

dawania z lekami nefrotoksycznymi, martwicy kości żuchwy – zachowując podstawowe standardy opieki stomatologicznej.

Jednym z głównych wyzwań w leczeniu osteoporozy jest uzyskanie poprawy w przestrzeganiu zasad terapii przez pacjentów i kontynuowanie leczenia przez kilka lat. Z tego powodu bisfosfoniany podawane dożylnie wydają się terapią skuteczną i przyjazną dla pacjenta, dzięki czemu możliwe staje się zapobieganie złamaniom. Leki te są też bardzo dobrą opcją terapeutyczną dla pacjentów nietolerujących bisfosfonianów doustnych lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania.

Piśmiennictwo

1. Tosteson ANA, Grove MR, Hammond CS, et al.: Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003, 115:209-216.
2. Bolanowski M. Wpływ sposobu podawania i budowy chemicznej na biodostępność, toksyczność oraz efektywność działania bisfosfonianów. *Twój Magazyn Medyczny* 2004; 143:19-24.
3. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G III i wsp. The Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11): 1988.
4. Miller P.D., McClung M., Macovei L. et al.: Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: one year results from MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(8):1315-22.
5. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, et al.: Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone* 2004, 34:881-889.
6. Czerwiński E., Osieleń J. Skuteczność kliniczna ibandronianu dożylnego (L27). II Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrzy. Kraków, 11-13 października 2007.
7. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al.: Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005, 20:1315-1322.
8. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial: Once-year zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1809-1822.
9. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J. S. i wsp. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 1799-1809.
10. Ott SM. Long-Term Safety of Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1897-1899.
11. Croom KF, Scott LJ. Intravenous ibandronate: in the treatment of osteoporosis. *Drugs*. 2006;66(12):1593-601.
12. Sook-Bin Woo, Hellstein J.W., Kalmar J.R.: Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann. Intern. Med.*, 2006; 144: 753-761.
13. Pendrys DG, Silverman SL. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2008 Mar;6(1):31-8.
14. Shane E., Goldring S., Christacos S. i wsp.: Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J. Bone Miner. Res.*, 2006; 21: 1503-1505
15. Bilezikian J.P.: Osteonecrosis of the jaw - do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med*, 355; 22: 2278-2281
16. Jean-Yves Reginster J. Y. Leczenie osteoporozy – jakie mamy możliwości. *Pol Arch Med Wewn.* 2007; 117 (7): 283-284