

Osteoporoza – postępowanie dopasowane do sytuacji

HOLLY THACKER, MD, FACP, CCD, NMCP, KRISTI TOUGH, MD, NCMP

U połowy kobiet po menopauzie dochodzi w jakimś momencie życia do złamań na tle osteoporotycznym, które prowadzić mogą do trwałej niepełnosprawności. Oceniając profil ryzyka dla poszczególnych kobiet i opracowując dostosowany do niego plan leczenia, lekarze mogą pomóc swoim pacjentkom, aby mimo zaawansowania wieku pozostały zdrowe, silne i aktywne.

U jednej z dwóch kobiet po 50 r.ż. dojdzie kiedyś do złamania na tle osteoporozy.¹ Złamania zagrażają w równym stopniu kobietom żyjącym samodzielnie, jak i pensjonariuszkom domów opieki społecznej. Zapobieganie i leczenie osteoporozy często przypada w udziale ginekologom. W artykule omówiono patofizjologię utraty masy kostnej, aktualne definicje osteoporozy, przyczyny pierwotnej i wtórnej utraty kości oraz dostępne obecnie metody zapobiegania i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej.

Epidemiologia i patofizjologia

Osteoporozę rozpoznano u ponad 10 mln Amerykanów, a u dodatkowych 34 mln stwierdza się zmniejszoną gęstość mineralną kości (bone mineral density, BMD).¹ Zgodnie z danymi statystycznymi złamania osteoporotyczne (zwłaszcza w odcinku bliższym kości udowej) występują częściej u kobiet niż u mężczyzn, wiążąc się ze znaczną chorobowością i zwiększonym ryzykiem zgonu.²

Dr Thacker, director Cleveland Clinic Center for Specialized Women's Health, associate professor of surgery, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, executive director National Speaking of Women's Health.

Dr Tough, fellowship in women's health, Cleveland Clinic Center for Specialized Women's Health.

Dr Thacker otrzymywała wynagrodzenie jako wykładowca od firm: Amgen, Novartis, Proctor and Gamble, Sanofi-Aventis, Bayer Healthcare, Better Bone Alliance, Upsher-Smith, Novogyne, Warner Chilcott oraz Ther-Rx. Otrzymała honoraria CME od Horizon CME, Baylor School of Medicine, University of Toledo, North American Menopause Society, Menopause Management i *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Jest konsultantką dla Myriad Genetics i może otrzymywać honoraria edukacyjne od firmy Pfizer.

Dr Tough otrzymywała wynagrodzenie jako konsultantka z Myriad Genetics; była współautorką rozdziału zatytułowanego „Topics In Gynecology” dla serii *Deja Review*.

Układ kostny kształtowany jest pod wpływem czynników hormonalnych, biochemicznych i fizycznych. Wyróżnia się dwa typy tkanki kostnej: bełczkową (występującą głównie w kręgach, w odcinku bliższym kości udowej i w kości piętowej) i korową (przede wszystkim w kościach długich: udowej i promieniowej). Kość podlega ciągłemu procesowi resorpcji (przez osteoklasty) i tworzenia (przez osteoblasty).³

Tworzenie się kości rozpoczyna się w okresie życia wewnątrzmacicznego. Po osiągnięciu szczytowej masy kostnej, wkrótce po trzydziestym roku życia, rozpoczyna się naturalna utrata masy kostnej, która we wczesnym okresie po menopauzie sięga około 2% kości korowej i 5% kości bełczkowej rocznie.³ Zmniejszająca się podczas menopauzy synteza estrogenów prowadzi do nadmiernego uwalniania ligandu receptora aktywatora czynnika jądrowego κ B (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL) z osteoblastów, co prowadzi do wzrostu liczby i aktywności osteoklastów oraz związanego z tym zmniejszenia BMD.⁴

Definicja i etiologia

BMD podawana jest w skali T i w skali Z (T-score, Z-score), które odpowiadają liczbie odchyień standardowych od średniej dla populacji. T-score wyraża BMD u kobiety po menopauzie w porównaniu ze stwierdzaną u przeciętnej zdrowej młodej kobiety.³ Rozpoznanie osteoporozy, zgodnie z definicją zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), opiera się właśnie na T-score, co przedstawiono w tabeli 1.^{3,5} Stosowanie standardów diagnostycznych WHO w odniesieniu do osteoporozy (T-score $-2,5$ lub mniejsze) zaleca również International Society for Clinical Densitometry (ISCD).⁶ WHO definiuje ciężką osteoporozę jako T-score poniżej $-2,5$ u osoby, która przeżyła złamanie kości.⁵

Do zapamiętania:

- Menopauza często wiąże się z osteoporozą, która zwiększa ryzyko złamań.
- Postępowanie w odniesieniu do osteoporozy obejmuje: badania przesiewowe, zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie i częste kontrolne badania densytometryczne.

TABELA 1

Klasyfikacja diagnostyczna osteoporozy pomenopauzalnej wg WHO

Gęstość mineralna kości	T-score
Prawidłowa	≥ -1,0
Osteopenia	-1,1 do -2,4
Osteoporoza	≤ -2,5

Dane za ACOG, Women's Health Care Physicians,² Kamis JA, et al.⁵

Skalę Z-score wykorzystuje się dla oceny BMD w porównaniu z uznawaną za normę dla osób w podobnym wieku, tej samej płci i rasy.³ Należy zauważyć, że osteoporozę i osteopenię przedmenopauzalną cechuje niska wartość Z-score – odnośnienie się do T-score nie jest w tych przypadkach zalecane.⁶ Stwierdzenie wartości Z-score poniżej -2,0 stanowi wskazanie do poszukiwania pierwotnych i wtórnych przyczyn osteoporozy. W opinii autorów badania te powinny obejmować pełny panel gospodarki wapniowo-fosforanowej, pełną morfologię krwi, stężenie tyreotropiny, 25-hydroksywitaminy D (25OHD), parathormonu (PTH) i dobowego wydalania wapnia z moczem. Do innych badań należą: elektroforeza białek surowicy, dobowa zawartość kortyzolu w moczu oraz badania serologiczne w kierunku choroby trzewnej.

Rozpoznanie i stratyfikacja ryzyka

Rozpoznanie i stopień zaawansowania utraty masy kostnej wyznaczają cele leczenia. Formalne rozpoznanie osteoporozy można ustalić na podstawie obrazu klinicznego, jeśli pacjent doznaje złamania patologicznego lub obiektywnie na podstawie dwufotonowej absorpcjometrii rentgenowskiej (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA). DXA umożliwia przeprowadzenie pomiaru BMD kręgosłupa lędźwiowego oraz w odcinku bliższym kości udowej po stronie niedominującej. (Warto zauważyć, że choroba zwyrodnieniowa krążków międzykręgowych może stanowić przyczynę fałszywie zawyżonych wyników DXA.) Na podstawie T-score określana jest kategoria utraty masy kostnej oraz planowane leczenie, jednak sama tylko znajomość T-score nie wystarcza, aby przewidywać ryzyko złamania kości. Takie organizacje, jak ISCD nie sprecyzowały zaleceń dotyczących powtarzania badań DXA. Seryjne pomiary BMD są jednak potrzebne w monitorowaniu skuteczno-

ści leczenia. ISCD zaleca badanie kontrolne po roku od rozpoczęcia lub wprowadzenia zmian w leczeniu, pozwalając jednocześnie na dłuższe przerwy między badaniami w przypadku stwierdzenia stabilnej BMD w czasie terapii.⁶ U kobiet po menopauzie obarczonych przeciętnym ryzykiem osteoporozy, u których T-score w badaniu początkowym jest prawidłowe, badania DXA powtarzamy co 3-5 lat. Zaplanowanie odstępów między kolejnymi badaniami DXA wymaga zindywidualizowanego podejścia do pacjentek, które uwzględnią prowadzone leczenie oraz kliniczne czynniki ryzyka.

National Osteoporosis Foundation (NOF) i American College of Obstetricians and Gynecologists wyróżniają kilka głównych czynników ryzyka złamań (patrz: „Główne czynniki ryzyka złamań osteoporotycznych”^{1,3}) i przyczyny wtórnej osteoporozy (tab. 2).^{1,3} Zalecamy stosowanie zaleceń NOF, dostępnych na stronie internetowej NOF i w druku.

W celu identyfikacji osób obarczonych największym ryzykiem złamań wymagających leczenia, po dokonaniu oceny czynników ryzyka i badaniu DXA, ryzyko złamań można oszacować z wykorzystaniem opracowanego przez WHO modelu FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Obliczenie FRAX uzasadnione jest tylko u wcześniej nieleczonej kobiety i mężczyzny po 50 r.ż. z małą BMD.¹ Model FRAX odnosi się do siedmiu klinicznych czynników ryzyka z uwzględnieniem BMD szyjki kości udowej lub bez niej. Do tych czynników należą: wskaźnik masy ciała, stosowanie glikokortykosteroidów, złamania u rodziców, aktualne palenie tytoniu, picie alkoholu oraz reumatoidalne zapalenie stawów.⁷ Leczenie jest wskazane i efektywne kosztowo, jeśli 10-letnie ryzyko złamania w odcinku bliższym kości udowej przekracza 3% lub 10-letnie ryzyko jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego obliczone z wykorzystaniem tego modelu przekracza 20%.^{1,8} Narzędzie obliczeniowe FRAX jest dostępne na stronie www.shef.ac.uk/FRAX.⁹

Choć FRAX pomaga w zaplanowaniu odpowiedniej terapii, nie jest wolne od ograniczeń. Jak już podano, FRAX ogranicza się do pacjentów począwszy od 50 r.ż., pozwala szacować ryzyko na podstawie skali BMD w pojedynczej lokalizacji i może nadmiernie upraszczać złożone kliniczne czynniki ryzyka.⁹ Co więcej, u kobiet wkrótce po menopauzie dochodzi do większej utraty kości beleczkowej (tj. w kręgosłupie), zanim staje się wykrywalna utrata kości korowej (tj. w odcinku bliższym kości udowej).³

Biomarkery oceniane w surowicy i moczu nie mają znaczenia w rozpoznawaniu osteoporozy, mogą być jednak klinicznie użyteczne w określaniu ryzyka podczas terapii. Osteoklastyczna resorpcja kości wiąże się ze zwiększeniem stężenia wiązań krzyżowych N-telopeptydu kolagenu typu I oraz C-telopeptydu.¹⁰ Jeśli rozważane jest np. odstawienie leczenia bisfosfonianami, oceniamy wskaźnik prędkości obrotu tych markerów biochemicznych. Jeśli jest on niski i ryzyko złamania kości jest małe, bierzemy pod uwagę monitorowanie masy kostnej z wykorzystaniem seryjnych badań DXA, nie prowadząc leczenia. Markery

TABELA 2

Często występujące przyczyny wtórnej osteoporozy

Kategoria	Swoista przyczyna
Zaburzenia endokrynologiczne	Wczesna menopauza (przed 45 r.ż.) lub stany niedoboru estrogenów Przedłużający się brak miesiączki Zespół Cushinga Hipogonadyzm (np. towarzyszący hiperprolaktynemii) Zaburzenia odżywiania Nadczynność tarczycy Nadczynność przytarczyc
Choroby układu pokarmowego	Choroba trzewna Zespoły złego wchłaniania (np. nieswoiste zapalenie jelit) Żołądkowe połączenie omijające
Choroby hematologiczne	Szpiczak mnogi Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Inne choroby	Przewlekła niewydolność nerek Hiperkalciuria Toczeń rumieniowaty układowy Reumatoidalne zapalenie stawów Mukowiscydoza Osteomalacja
Czynniki związane z trybem życia	Spożywanie nadmiernej ilości alkoholu Brak aktywności fizycznej
Stosowanie leków	Leki przeciwpadaczkowe (np. fenytoina) Glikokortykosteroidy Analogi gonadoliberyny (np. octan leuproreliny) Inhibitory aromatazy Przewlekłe stosowanie medroksyprogesteronu Węglan litu Cyklosporyna
Dane za National Osteoporosis Foundation, ¹ ACOG, Women's Health Care Physicians. ³	

biochemiczne mogą pomóc w ocenie prędkości obrotu kostnego u chorych, u których nadal występują złamania lub zauważa się utratę wzrostu, lub zmniejszanie się BMD pomimo odpowiedniego leczenia. Taka sytuacja wymaga zmiany leków na należące do innej klasy lub na leki o silniejszym działaniu. Markery obrotu kostnego mogą zatem być pomocne w podejmowaniu decyzji o odstawieniu leczenia lub jego zmianie.

Leczenie wykorzystujące zmianę trybu życia i diety

CZYNNIKI ZWIĄZANE Z TRYBEM ŻYCIA

Należy zachęcać wszystkich, aby nie palili tytoniu. U osób palących tytoń w starszym wieku dochodzi do przyspiesze-

nia utraty masy kostnej, a w związku z tym – do zwiększenia ryzyka złamania.¹¹ Kobiety nie powinny pić więcej niż 7 drinków tygodniowo (drink to około 350 ml piwa, 45 ml likieru lub 150 ml wina).¹² Zaleca się regularne wykonywanie ćwiczeń, takich jak spacer, bieganie lub aerobik. Chodzenie przynajmniej 4 godziny tygodniowo wiąże się u kobiet po menopauzie z 41% zmniejszeniem ryzyka złamania w odcinku bliższym kości udowej.¹³ Ryzyko upadków mogą zmniejszać ćwiczenia, dzięki którym trenuje się zachowanie równowagi i stabilność (jak joga i tai chi).

Kobiety obciążone największym ryzykiem złamań lub upadków (czyli szczupłe lub w podeszłym wieku z ciężką osteoporozą) wymagają wizyty domowej, w trakcie której można wskazać na konieczność usunięcia niestabilnych dywaników, wystających przewodów elektrycznych, zainstalowania uchwyty i poręczy w łazience i odpowiedniego oświetlenia. Pacjentki mogą zakupić ochraniacze na biodra (www.safehip.com), ale w przeprowadzonej metaanalizie nie wykazano, aby stanowiło to skuteczną ochronę przed złamaniami w odcinku bliższym kości udowej u osób żyjących samodzielnie.¹⁴

WAPŃ

Wapń występuje w nabiale, produktach wzbogaconych w wapń oraz w suplementach diety. Badacze z Institute of Medicine (IOM) sugerują, aby kobiety po 50 r.ż. spożywały 1200 mg wapnia elementarnego na dobę, za górną granicę uznając 2000 mg.¹⁵ Oczywiście źródło wapnia stanowią produkty o dużej jego zawartości, takie jak jogurty, ser i mleko, jednak zawierają go dużo również: szpinak, kapusta włoska, łosoś, tofu i sardynki.

Maksymalna ilość wapnia elementarnego, która może zostać jednocześnie wchłonięta w jelicie wynosi 500 mg.¹⁶ Pacjentom należy zalecać przyjmowanie wapnia w dawkach podzielonych. Wchłanianie wapnia mogą hamować niektóre antybiotyki, takie jak np. tetracykliny. Osoby nietolerujące laktozy mogą czerpać wapń z pokarmów, jednak często wymagają suplementacji z zastosowaniem cytrynianu wapnia, którego wchłanianie nie wymaga niskiej kwasności soku żołądkowego. Preparaty węglanu i fosforanu wapnia mogą powodować zaparcia. Najlepiej wchłaniają się one wtedy, gdy są przyjmowane w trakcie jedzenia.

Należy za wszelką cenę unikać nadmiernej suplementacji wapnia u osób z niewydolnością nerek, wśród których u wielu występuje wtórna lub trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc. Kamica nerkowa nie stanowi przeciwwskazania do przyjmowania wapnia z pokarmem, chorzy powinni jednak dbać o odpowiednie nawodnienie i, w miarę potrzeby, stosować suplementację cytrynianem wapnia.

WITAMINA D

Dotychczas nie określono, jakie stężenie witaminy D we krwi jest optymalne dla człowieka.¹⁷ Nadal prowadzone są badania nad zapotrzebowaniem dobowym (recommen-

ded daily allowance, RDA). Witaminę D człowiek czerpie z dwóch źródeł: jednym z nich jest synteza w skórze pod wpływem działania promieni słonecznych, a drugie stanowi dieta. Wiele osób nie opala się z obawy przed oparzeniem słonecznym i nowotworami skóry. Z niektórych badań wynika, że niedobór witaminy D występuje powszechnie, zwłaszcza wśród osób mieszkających na północnych szerokościach geograficznych. Osteomalacja jest często przyczyną wtórnej utraty tkanki kostnej.

Niedawno IOM wniósł zmiany do RDA zarówno w stosunku do wapnia, jak i witaminy D, zakładając, że większość ludzi powinna czerpać dostateczną ilość niezbędnych witamin z pożywienia. Dla kobiet w wieku 51-70 lat RDA na witaminę D wynosi 600 IU, a dla kobiet po 70 r.ż. 800 IU. Za górną granicę bezpiecznej dawki dobowej przyjęto 4000 IU.¹⁵ Są to zalecenia oparte na badaniach populacyjnych. Stężenie witaminy 25OHD we krwi poniżej 20 ng/ml odpowiada jej niedoborowi. W naszej praktyce zalecamy suplementację witaminy D₃ w dawce dobowej 1000-2000 IU, ponieważ stwierdzamy, że pozwala ona utrzymać stężenie 25OHD w granicach 40-50 ng/ml. Objawy zatrucia, które towarzyszyły stosowaniu witaminy D₃ w dawce dobowej przekraczającej 10 000 IU, stanowią następstwo hiperkalcemii (ból kostny, nudności, wielomocz i wypijanie dużej ilości płynów). W przypadku niedoboru witaminy D stosujemy witaminę D₂ lub D₃ w dużych dawkach – np. 50 000 IU raz w tygodniu przez 6-12 tygodni, a następnie przechodzimy do stosowania typowych dawek suplementacyjnych, które przedstawiono powyżej.

Leczenie farmakologiczne

Pełną listę leków zatwierdzonych do leczenia osteoporozy przez Food and Drug Administration (FDA) można znaleźć na stronie internetowej: www.contemporaryobgyn.net/Osteo3. Wymieniono na niej wskazania do stosowania, istotne działania niepożądane poszczególnych leków (w tym budzącą niepokój martwicę kości zuchwy¹⁸) i związane z nimi koszty. Dostępnych jest kilka nowszych leków, takich jak denozumab i ryzedronian sodu o powolnym uwalnianiu. Zazwyczaj nie zaleca się terapii skojarzonej. Wyniki leczenia należy oceniać raz w roku.

TERAPIA HORMONALNA

Terapia estrogenami (ET) oraz estrogenowo-progestagenowa (EPT) bardzo skutecznie przeciwdziałają osteoporozie, nie są jednak zalecane wyłącznie do jej leczenia. Substytucja hormonalna zapobiega objawom naczynioruchowym, leczy zanik błony śluzowej układu moczowo-płciowego i zapobiega nieuchronnej, bez jej stosowania, utracie masy kostnej. W badaniu randomizowanym Women's Health Initiative estrogeny stosowane doustnie (skoniugowane estrogeny końskie [conjugated equine estrogen, CEE] w dawce dobowej 0,625 mg) oraz EPT

(CEE 0,625 mg/24 h + octan medroksyprogesteronu [MPA] 2,5 mg/24 h) zmniejszyły częstość złamań w każdej lokalizacji u kobiet po menopauzie, u których nie stwierdzono osteoporozy. Częstość złamań w odcinku bliższym kości udowej oraz złamań kręgow zarówno w przypadku stosowania ET, jak i EPT zmniejszyła się o 30 do 40% w porównaniu z placebo.^{19,20}

W ostatnich latach estrogeny zaleca się w coraz mniejszych dawkach oraz w preparatach transdermalnych. W porównaniu z CEE w dawce standardowej 0,625 mg/24 h, stosowanie CEE w małej dawce (0,3 lub 0,45 mg/24 h) z MPA (1,5 lub 2,5 mg/24 h) lub bez prowadziło, w porównaniu z placebo, do zwiększenia BMD zarówno w obrębie szyjki kości udowej, jak i kręgosłupa.²¹ W innym badaniu u 208 kobiet po menopauzie bez osteoporozy lub z rozpoznaną osteoporozą (T-score poniżej -2,5), ale jednocześnie z BMD w obrębie kręgosłupa prawidłowym dla wieku (Z-score -2,0 lub powyżej), stosowano plastry uwalniające estradiol w ultramałej dawce 0,014 mg/24 h, przeznaczone do zmiany raz w tygodniu.²² Po dwóch latach w tym badaniu wykazano umiarkowane zwiększenie BMD w obrębie odcinka bliższego kości udowej i kręgosłupa u kobiet, które stosowały plaster z estrogenem w porównaniu ze stosującymi placebo.

Terapia hormonalna przynosi największe korzyści wtedy, gdy rozpoczyna się w wczesnym okresie po menopauzie (lub w okresie okołomenopauzalnym) i może jednocześnie mieć dobroczynny wpływ na inne problemy, z którymi borykają się kobiety w średnim wieku. Nie określono limitu czasu dla stosowania terapii hormonalnej, choć okresowo należy potwierdzać jej bezpieczeństwo i skuteczność. Zalecamy, zgodnie z wytycznymi wydanymi przez North American Menopause Society, stosowanie estrogenów w najmniejszej skutecznej dawce, odpowiedniej do indywidualnych celów leczenia, korzyści i ryzyka.²³

BISFOSFONIANY

Bisfosfoniany są najstarszą i najpowszechniej zalecaną klasą leków stosowanych w osteoporozie. Cechują się silnym powinowactwem do istoty mineralnej kości (tj. wiążą się z hydroksyapatytem) i zapobiegają pobudzeniu osteoklastów, sprzyjając ich apoptozie. Wszystkie bisfosfoniany zmniejszają częstość złamań zarówno kręgow, jak i złamań pozakręgowych u kobiet po menopauzie (oprócz ibandronianu, który zmniejsza wyłącznie częstość złamań kręgow). Zarówno alendronian, jak i ryzedronian oraz ostatnio zolendronian zostały dopuszczone przez FDA do stosowania w przypadku osteoporozy spowodowanej przez glikokortykosteroidy.²⁴ Wskazanie to jest istotne w przypadku kobiet chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń lub inne choroby wymagające przyjmowania kortykosteroidów. Stosujemy ryzedronian lub zolendronian u chorych, które przyjmują ponad 7,5 mg prednizonu na dobę dłużej niż przez 3 miesiące.

Główne czynniki ryzyka złamań osteoporotycznych

- Mała gęstość mineralna kości
- Zaawansowany wiek
- Osobnicze wywiady złamań niskoenergetycznych
- Złamania w wywiadzie rodzinnym (np. szyjki kości udowej) u krewnego pierwszego stopnia
- Mała masa ciała (<58 kg)
- Palenie tytoniu
- Stosowanie kortykosteroidów (np. prednizonu >7,5 mg/24 h przez 3 miesiące)

Dane National Osteoporosis Foundation,¹ ACOG, Women's Health Care Physicians.³

Wadą bisfosfonianów jest konieczność zachowania 30-minutowej przerwy (w przypadku ibandronianu 60 min) między przyjęciem leku a jedzeniem lub pićm. Najnowszy preparat ryzedronian sodu, który zawiera 35 mg substancji czynnej w tabletkę o opóźnionym uwalnianiu, przeznaczony jest do stosowania raz w tygodniu po śniadaniu, a więc pozwala uniknąć konieczności zachowywania przerwy, ale pacjentkom nadal należy zalecać, aby przebywały w pozycji siedzącej lub stojącej przez 30 minut po przyjęciu każdego bisfosfonianu.

Warto zauważyć, że bisfosfoniany różnią się między sobą właściwościami chemicznymi, biochemicznymi i farmakologicznymi. Alendronian i zolendronian hamują obrót kostny silniej niż ryzedronian.²⁵ Dodatkowe różnice między bisfosfonianami odnotowano w badaniu Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX)²⁶ oraz w badaniu Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON).²⁴ U chorych otrzymujących doustnie przez 5 lat alendronian obrót kostny pozostawał zahamowany przez 5 kolejnych lat po jego odstawieniu, natomiast w przypadku stosowania zolendronianu obrót kostny pozostawał zahamowany przez rok od ostatniego wlewu dożylnego.^{24,26}

Powszechnie zadawanym pytaniem jest planowany okres stosowania bisfosfonianów. FLEX było najszerzej zakrojonym badaniem, w którym badano długotrwałą skuteczność bisfosfonianów. W badaniu tym pacjentki przydzielano losowo do grupy przyjmującej codziennie alendronian lub placebo przez 5 lat. Wszystkie uczestniczki przyjmowały już wówczas przez 5 lat alendronian, uczestnicząc w poprzednim badaniu, Fracture Intervention Trial (FIT). Autorzy stwierdzili zmniejszenie liczby objawowych złamań kręgow u osób stosujących przez 10 lat alendronian (ryzyko względne 0,45, 95% przedział ufności [PU] 0,24-0,85) bez istotnego zmniejszenia liczby złamań w innych lokalizacjach.²⁶ U pacjentek, które przyjmowały alendronian tylko przez 5 lat (tj. grupa placebo), po 10 latach łącznej obserwacji stwierdzono niewielkie, acz istotne, zmniejszenie BMD i wzrost markerów obrotu kostnego bez zwiększenia liczby złamań.

Brakuje danych, które przemawiałyby za stosowaniem terapii przerywanej, jednak ekstrapolacja najlepiej udokumentowanych danych wskazuje, że u pacjentek z grupy najmniejszego ryzyka (tj. przyjmujących właściwą suplementację wapnia i witaminy D) można zdecydować się na obserwację bez dalszego leczenia po 5-letniej terapii bisfosfonianem. W przypadku kobiet najbardziej zagrożonych złamaniem i upadkami lub z powtarzającymi się złamaniem kręgow dopuszcza się kontynuowanie leczenia do 10 lat.

Przedłużone stosowanie bisfosfonianów może prowadzić do atypowych złamań kości udowej na skutek nadmiernego zahamowania obrotu kostnego, które zaburza równowagę między tworzeniem a resorpcją tkanki kostnej. Analiza wyników trzech randomizowanych badań kontrolowanych placebo (FIT, FLEX i HORIZON) pozwoliła ujawnić, że po 10 latach stosowania bisfosfonianów częstość złamań w okolicy podkrętarzowej lub nasady kości udowej była bardzo mała, nieistotna i porównywalna z występującą w grupie przyjmującej placebo.²⁷ W przeprowadzonym niedawno dużym badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym z udziałem kobiet po menopauzie w wieku co najmniej 68 lat, które przyjmowały bisfosfoniany przez co najmniej 5 lat, stwierdzono, że do złamania podkrętarzowego lub trzonu kości udowej doszło u 0,36%. Leczenie pięcioletnie lub dłuższe zwiększało ryzyko złamania atypowego (iloraz szans 2,74; 95% PU 1,25-6,02).²⁸ Częstość występowania złamań, ich ryzyko i chorobowość związana z typowymi złamaniem osteoporotycznymi znacznie jednak przekraczają ryzyko związane ze złamaniem atypowymi.

Stosowanie bisfosfonianów budzi niepokój w związku z możliwością, podnoszonego szeroko przez media, stwarzania ryzyka martwicy kości zuchwy. Badanie przeglądowe przeprowadzone przez wielodyscyplinarną grupę ekspertów wskazało na stosunkowo małe ryzyko tego powikłania, wynoszące 1/10 000 do poniżej 1/100 000 pacjentolat.¹⁸

AGONIŚCI/ANTAGONIŚCI ESTROGENÓW

Agoniści i antagoniści estrogenów są lekami o działaniu wybiórczym: estrogenowym w niektórych tkankach, w innych – antagonistycznym (tj. hamującym). Raloksyfen został zatwierdzony przez FDA jako lek zmniejszający ryzyko raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych, nie pobudzając przy tym endometrium. Wiadomo, że lek ten zmniejsza również ryzyko złamań kręgow, ale nie kości udowej. Poddawane obecnie badaniom inne leki z tej klasy (zwłaszcza bazedoksyfen) skutecznie zapobiegają osteoporotycznym złamaniom kręgow i poprawiają BMD w porównaniu z placebo.²⁹

PARATHORMON

Teryparatyd PTH 1-34 jest jednym hormonem o działaniu anabolicznym, który podawany w pojedynczej dawce dobowej zwiększa BMD w obrębie kręgosłupa (i w bardzo niewielkim stopniu w obrębie odcinka bliższego kości

udowej). Zarezerwowany jest dla chorych obarczonych największym ryzykiem złamania oraz dla osób, u których dochodzi do złamań lub stwierdza się resorpcję kości podczas leczenia pierwszego rzutu.

INHIBITORY RANK

Denozumab jest ludzką immunoglobuliną G2, przeciwciałem monoklonalnym, które hamuje tworzenie, czynność i skraca okres przeżycia osteoklastów we wczesnej fazie kaskady resorpcji kostnej. W badaniu równoważności porównywano denozumab z alendronianem pod kątem zmian w BMD u kobiet po menopauzie, leczonych wcześniej, przez przynajmniej 6 miesięcy, alendronianem. Kobiety randomizowano do dwóch grup: w jednej kontynuowały przyjmowanie alendronianu, natomiast należące do drugiej stosowały denozumab przez 12 miesięcy. W obrębie całego odcinka bliższego kości udowej u kobiet przyjmujących denozumab BMD zwiększyła się o 1,9% (95% PU 1,61-2,18%), natomiast u leczonych alendronianem – o 1,05% (95% PU 0,76-1,34%). Stosowanie denozumabu spowodowało istotne zwiększenie BMD również w innych badanych lokalizacjach (kręgosłup, kość udowa i promieniowa).³⁰ W badaniu FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab In Osteoporosis Every 6 Months) udowodniono skuteczność denozumabu w zmniejszaniu ryzyka załamań u kobiet po menopauzie z osteoporozą. Po trzech latach leczenia denozumabem badacze stwierdzili względne zmniejszenie częstości występowania zarówno nowych złamań kręgow (o 68%), jak i w odcinku bliższym kości udowej (o 40%) w porównaniu z efektem stosowania placebo.³¹ Ubezpieczenie Medicare zazwyczaj pokrywa koszty stosowania tego leku, który sprawdza się wtedy, gdy stosowanie bisfosfonianów jest przeciwwskazane, np. ze względu na niewydolność nerek lub nietolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

KALCYTONINA

Stosowanie kalcytoniny prowadzi do znacznego zmniejszenia liczby nowych złamań kręgow i do zwiększenia BMD w obrębie kręgosłupa,³² sytuuje się jednak na końcu listy leków przeznaczonych do leczenia osteoporozy ze względu na wysoki koszt. Zarówno preparaty przeznaczone do stosowania domięśniowego, jak i do nosa zmniejszają nasilenie ostrego bólu u osób, które doświadczyły złamania osteoporotycznego.³³

Podsumowanie

Kobiety po menopauzie z podejrzaną osteoporozą wymagają wykonania badań diagnostycznych i indywidualizowanego leczenia, ponieważ osteoporoza może nie powodować żadnych dolegliwości do czasu istotnego klinicznie złamania. Jako ogólną zasadę można przyjąć, że każda kobieta powinna przejść badania w ciągu 5 lat po menopauzie, ale kobiety obciążone istotnymi czynnikami ryzyka powinny

Kluczowe zagadnienia

- Pacjentki, u których podejrzewa się osteoporozę, wymagają wykonania dokładnych badań diagnostycznych i leczenia dostosowanego do indywidualnych potrzeb.
- Badanie w kierunku osteoporozy polega na ocenie czynników ryzyka, przeprowadzeniu wywiadu dotyczącego złamań kości, badaniu densytometrycznym i określeniu T-score gęstości mineralnej kości.
- Tworzenie kości rozpoczyna się w okresie życia wewnątrzmacicznego. Szczytowa masa kostna osiągnięta jest u osób trzydziestokilkuletnich, po czym rozpoczyna się naturalna utrata kości.
- T-score wskazuje, jak przedstawia się BMD badanej kobiety po menopauzie w porównaniu z BMD stwierdzaną u przeciętnej zdrowej młodej kobiety.
- Z-score pozwala porównać BMD osób w tym samym wieku, tej samej płci i rasy.
- Po dokonaniu oceny czynników ryzyka i badaniu DXA ryzyko złamania można oszacować z wykorzystaniem opracowanego przez WHO modelu FRAX.
- Biomarkery obrotu kostnego w surowicy i w moczu, choć nie mają zastosowania w procesie diagnostycznym, mogą być klinicznie użyteczne w określaniu ryzyka podczas leczenia.
- Zaprzestanie palenia tytoniu, regularny wysiłek fizyczny, ograniczenie picia alkoholu i wprowadzenie innych modyfikacji trybu życia pozwalają ograniczyć ryzyko złamania.
- Należy bezwzględnie unikać nadmiernej suplementacji wapnia u chorych na niewydolność nerek, a w przypadku kamicy nerkowej doradzać odpowiednie nawodnienie i stosowanie preparatów wapnia.
- Największe korzyści z terapii hormonalnej odnoszone są wtedy, gdy zostaje ona rozpoczęta wkrótce po menopauzie lub w okresie okołomenopauzalnym.
- Bisfosfoniany różnią się między sobą właściwościami chemicznymi, biochemicznymi i farmakologicznymi.
- Obecnie nie ma danych, aby zalecać prowadzenie przerywanej terapii bisfosfonianami.

przejsć badania przesiewowe wcześniej. Zdrowie kości jest procesem dynamicznym, który należy oceniać z wykorzystaniem często wykonywanych badań DXA.

Podstawę zapobiegania osteoporozie i jej leczenia stanowi spożywanie odpowiedniej ilości wapnia i witaminy D. Zakres dostępnych metod leczenia farmakologicznego, od leków doustnych po stosowane we wstrzyknięciach, stale wzrasta. Oczekiwane jest wprowadzenie rekombinowanego ludzkiego PTH zbudowanego z 84 aminokwasów oraz preparatów nitrogliceryny. Prawidłowa prewencja, rozpoznanie, leczenie i monitorowanie osteoporozy są potrzebne, aby zmniejszyć ryzyko złamań, poprawić zdrowie kości i utrzymać doskonałą jakość życia.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 11, November 2011, p. 16. Osteoporosis. Taking a tailored approach.

PIŚMIENNICTWO

1. National Osteoporosis Foundation. NOF Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. January 2010. nof Web site. <http://www.nof.org/professionals/clinicalguidelines>. Accessed October 21, 2011.

2. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-1733.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologists. Number 50, January 2003. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):203-216.
4. Boyle WJ, Simonet Ws, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423(6937):337-342.
5. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-1141.
6. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development conference. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):75-91.
7. Kanis JA, World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. Who collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; University of Sheffield, United Kingdom: 2007.
8. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, et al; National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):449-458.
9. World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). Welcome to FRAX. WHO Web site. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Accessed October 21, 2011.
10. Ebeling PR, Atley LM, Guthrie Jr, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3366-3371.
11. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):155-162.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol and public health: frequently asked questions. CDC Web site. <http://www.cdc.gov/alcohol/faqs.htm>. Accessed October 21, 2011.
13. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Jama.* 2002;288(18):2300-2306.
14. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ.* 2006;332(7541):571-574.
15. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. November 2010. IOM Web site. <http://www.iom.edu/~media/files/report%20files/2010/Dietary-reference-intakes-for-calciumand-Vitamin-D/Vitamin%20D%20and%20calcium%202010%20report%20brief.pdf>. Accessed October 21, 2011.
16. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res.* 1988;3(3):253-258.
17. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-716.
18. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479-1491.
19. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1729-1738.
20. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(14):1701-1712.
21. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *Jama.* 2002;287(20):2668-2676.
22. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2004;104(3):443-451.
23. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. NAMS Web site. <http://www.menopause.org/Psht10.pdf>. Accessed October 21, 2011.
24. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al; HORIZON Investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253-1263.
25. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-759.
26. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927-2938.
27. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al; Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* 2010;362(19):1761-1771.
28. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *Jama.* 2011;305(8):783-789.
29. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):1923-1934.
30. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):72-81.
31. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-765.
32. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000;109(4):267-276.
33. Reginster JY. Calcitonin for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;95(5a):44s-47s.

KOMENTARZ

Dr n. med. Waldemar Misiorowski
Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Osteoporoza stanowi jeden z najpoważniejszych problemów zdrowia publicznego, a złamania kości będące jej skutkiem są przyczyną nie tylko milionów indywidualnych tragedii, ale także generują jedno z najwyższych kosztów przewlekłej opieki w starzejących się populacjach. W swoim artykule Holly Thacker stara się przedstawić w bardzo skrótowej formie aktualny stan wiedzy na temat osteoporozy, głównie pomenopauzalnej, chociaż znajdziemy tu też odniesienia do osteoporozy posteroïdowej (ale także u kobiet). Po bardzo krótkim wstępie, sygnalizującym raczej niż omawiającym patofizjologię osteoporozy i rolę deficytu estrogenów, autorka koncentruje się na rozpoznawaniu osteoporozy, szczególną uwagę poświęcając densytometrii układu kostnego. Co prawda zaznacza możliwość klinicznego rozpoznania osteoporozy na podstawie stwierdzonego złamaniaiskoenergetycznego, jednak nie podejmuje dalej tego tematu ani nie wskazuje na bezwzględną konieczność leczenia farmakologicznego chorych po złamaniach osteoporotycznych. Jest to zrozumiałe wobec faktu, że nie ma na ten temat zgodności między trzema największymi towarzystwami medycznymi w Stanach Zjednoczonych, zajmującymi się formułowaniem standardów postępowania w osteoporozie: National Osteoporosis Foundation (NOF), North American Menopause Society (NAMS) i American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). Polskie Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie¹ jednoznacznie rekomendują konieczność farmakoterapii osteoporozy u wszystkich chorych po złamaniu osteoporotycznym.

Opracowanie metod nieinwazyjnej oceny masy kostnej, a zwłaszcza densytometrii rentgenowskiej, umożliwiło rozpoznawanie osteoporozy w okresie przed złamaniem. Od kilku lat podejmowany jest jednak problem nierównoważności opartych na wynikach retrospektywnych badań epidemiologicznych densytometrycznych kryteriów rozpoznania osteoporozy i prognozy interwencji terapeutycznej. Autorka pozostaje tu pod wyraźnym wpływem obowiązujących w Stanach Zjednoczonych zaleceń International Society for Clinical Densitometry (ISCD) i NOF, jedynie zdawkowo odnosząc się do problemu przewidywania 10-letniego prawdopodobieństwa złamania jako podstawy do decyzji terapeutycznych i do algorytmu WHO FRAX™. Zalecenia NOF ograniczają zastosowanie FRAX™ jedynie do przypadków osób bez złamań w wywiadzie i z wartościami BMD odpowiadającymi osteopenii. Nowa, zyskująca coraz szersze poparcie, koncepcja traktowania wyniku badania densytometrycznego jedynie jako jednego z niezależnych czynników ryzyka złamania, który wraz z wiekiem osoby

badanej i klinicznymi czynnikami ryzyka jest integrowany w algorytmie FRAX™, zyskuje coraz szersze uznanie w Europie, również w Polsce. Ocena 10-letniego ryzyka złamania rekomendowana jest tu jako podstawowa metoda oceny wskazań do farmakoterapii osteoporozy u wszystkich chorych bez złamań w wywiadzie.

Autorka w bardzo wyważony sposób odnosi się do roli i miejsca oznaczeń markerów obrotu metabolicznego kości, wskazując na wagę tych badań w ocenie skuteczności leczenia oraz ustalaniu wskazań do zmiany środka terapeutycznego. Brakuje natomiast jakiegokolwiek wzmianki, że w postępowaniu diagnostycznym jednym z najistotniejszych etapów jest różnicowanie pierwotnych i wtórnych przyczyn małej masy kostnej i zwiększonego ryzyka złamań. Przed rozpoczęciem leczenia osteoporozy wtórnej należy uwzględnić diagnostykę i leczenie choroby podstawowej. Stwierdzenie patologicznego (niezwiązanego z osteoporozą) charakteru złamań lub zaniku tkanki kostnej wymaga postępowania specjalistycznego, ale nie wyklucza także potrzeby objawowego leczenia kości, najczęściej antyresorpcyjnego.

Pisząc o zapobieganiu osteoporozie, autorka powołuje się na aktualne wytyczne amerykańskiego Institute of Medicine (IOM). Mimo optymizmu autorki trzeba jednoznacznie wskazać, że uzyskanie wapnia w zalecanej ilości 1200 mg/24 h wyłącznie ze źródeł pokarmowych jest nierealne. Jednocześnie w świetle coraz liczniejszych doniesień o niekorzystnym wpływie zbyt intensywnej suplementacji wapnia na ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego² zaleca się, aby nie przekraczać dobowej podaży wapnia powyżej 1000 mg. Zalecany przez autorkę cytrynian wapnia nie jest w Polsce powszechnie dostępny, zaś w rzadkich przypadkach całkowitej achlorhydrii można posługiwać się chlorkiem wapnia (w innych sytuacjach jednoznacznie przeciwwskazanym). Z dużym dystansem autorka odnosi się do powszechnie krytykowanych (jako zbyt zachowawcze) zaleceń IOM dotyczących dawkowania witaminy D. Rekomendowane w artykule dawkowanie i docelowy zakres stężenia 25OHD w surowicy są racjonalne i zgodne z wytycznymi Endocrine Society,³ a także z zaleceniami polskimi. Żałować tylko można, że nie dysponujemy preparatami witaminy D konfekcjonowanymi po 10 000 lub 50 000 j.m., jakie są dostępne np. w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie lub Australii.

Pomimo różnic w zapisach rejestracyjnych poszczególnych leków między FDA (Stany Zjednoczone) a EMA (Unia Europejska), rekomendacje terapeutyczne przedstawione przez autorkę są bliskie zawartym w polskich wytycznych. Złotym standardem leczenia osteoporozy pozostają bisfosfoniany, zaś zasadnicze różnice między poszczególnymi substancjami z tej grupy wydają się związane głównie ze sposobem ich stosowania i wynikającymi z tego wygodą leczenia, przestrzeganiem zaleceń prawidłowego przyjmowania leku (compliance)

i wytrwałością w leczeniu (persistence). Leczenie doustne raz w miesiącu wydaje się więc znacznie lepiej akceptowane niż raz w tygodniu, które z kolei jest lepsze od konieczności codziennego przyjmowania leku. Dożylnie postaci bisfosfonianów (ibandronianu, kwasu zoledronowego) umożliwiają skuteczne leczenie chorych z przeciwwskazaniami do leczenia doustnego: unieruchomionych (np. bezpośrednio po złamaniu kręgow lub biodra, udarze mózgu itp.), z chorobami przewodu pokarmowego, a także nietolerujących bisfosfonianów podawanych doustnie. Wobec narastających obaw o „zamrożenie” kości w wyniku wieloletniego leczenia bisfosfonianami, czego objawami mają być coraz częściej rozpoznawane atypowe złamania trzonu kości udowej (podkrętarzowe), a także inne niegójące się nietypowe złamania kości długich, coraz większym zainteresowaniem cieszy się denozumab. Działając w zupełnie innym mechanizmie molekularnym niż bisfosfoniany, lek ten wykazuje bardzo silne działanie antyresorpcyjne, jednocześnie w pełni odwracalne i nieprowadzące do trwałego upośledzenia remodelingu kostnego. Denozumab można stosować niezależnie od stopnia wydolności nerek. Zastosowanie go u kobiet wcześniej leczonych bisfosfonianem (alendronianem) powoduje dalszy, istotny przyrost BMD. Rekomendowany jako alternatywa dla bisfosfonianów, powinien jednak także być rozważany jako lek pierwszego rzutu.

Z powodów formalnych – lek nie jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych – w opracowaniu nie znalazł się ranelinian strontu. Skuteczność w zapobieganiu złamaniom ranelinianu strontu potwierdzono w stosunku do wszystkich typów złamań osteoporotycznych u kobiet z osteoporozą w szerokim przedziale wieku, w tym u kobiet po 80 roku życia. Biorąc pod uwagę komponentę działania anabolicznego, lek ten jest skuteczny także u kobiet z osteopenią i niezależnie

od wyjściowej aktywności metabolizmu kostnego. Skuteczność w zapobieganiu złamaniom ranelinianu strontu udokumentowano w trakcie 10-letniej terapii. Ranelinian strontu stanowi alternatywę dla bisfosfonianów, ale należy rozważać stosowanie go z wyboru u kobiet o dużym ryzyku złamania z BMD odpowiadającą osteopenii, a zwłaszcza u kobiet po 80 r.ż., niezależnie od aktywności markerów obrotu kostnego. Istnieją także pojedyncze doniesienia wskazujące na korzystny wpływ ranelinianu strontu na gojenie się atypowych złamań po wieloletnim leczeniu bisfosfonianami.

Wybierając lek, należy uwzględnić – oprócz jego skuteczności w przeciwdziałaniu złamaniom – także konieczność wieloletniego leczenia i stosowania się chorego do zaleceń, w tym częstość i wygodę przyjmowania leku, ograniczenia wynikające ze współwystępowania innych chorób (np. dotyczące możliwości przyjmowania leku przez osoby przewlekle unieruchomione, jak i szczególnego narażenia na działania niepożądane), a także dostępność leku oraz indywidualne preferencje pacjenta. Ze względu na problemy z przestrzeganiem przez chorych zaleceń dotyczących długotrwałego leczenia szczególnego znaczenia nabiera właściwa współpraca na linii pacjent-lekarz oraz konieczność regularnej oceny skuteczności terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Lorenc R, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie – aktualizacja 2011. Medycyna Praktyczna, Wydanie specjalne – Reumatologia 1/2011.
2. Bolland MJ, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040.
3. Hollick MF, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911–1930.