

Niedobór wapnia, witaminy D i jej metabolitów w osteoporozie

Deficiency of calcium, vitamin D and its metabolites in osteoporosis

dr n. med. Robert Tomasz Kuthan¹, dr n. przyr. Robert Henryk Kuthan

¹ Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie, Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 03.07.2014

Słowa kluczowe: osteoporoza, witamina D, wapń, epidemiologia, leczenie.

Streszczenie: Osteoporoza jest jedną z najczęściej występujących chorób w krajach rozwiniętych. Jest to również bardzo ważny problem zdrowia publicznego, a jego skutki mają duży wpływ na jakość życia chorych. Osteoporoza to przewlekła choroba charakteryzująca się utratą masy kostnej, spowodowaną znacznym pogorszeniem mikroarchitektury kości. Schorzenie to wynika z braku równowagi między kościotworzeniem a resorpcją kości. Głównym celem leczenia osteoporozy jest zmniejszenia ryzyka złamań. W artykule przedstawiono obecną sytuację epidemiologiczną osteoporozy, złożoność jej etiopatogenezy i warunki wpływające na jej rozwój. Opisano zastosowania różnych grup leków, rolę suplementacji wapnia i witaminy D w leczeniu osteoporozy.

Key words: osteoporosis, vitamin D, calcium, epidemiology, treatment.

Abstract: Osteoporosis is one of the most common diseases in developed countries. It is also a very important issue of the public health and its consequences have a great impact on quality of life of the affected persons. Osteoporosis is a chronic disease characterized by the loss of bone mass due to marked bone microarchitecture deterioration. Osteoporosis results from an imbalance between bone deposition and resorption. The main goal of osteoporosis treatment is to decrease fracture risk. This article presents current epidemiological situation of osteoporosis, complexity of its etiopathogenesis and conditions influencing osteoporosis development. Applications of various groups of drugs are described as well as a calcium and vitamin D supplementation role in osteoporosis treatment.

Wprowadzenie

W związku z wydłużeniem średniej długości życia oraz starzeniem się społeczeństwa coraz częściej występującym problemem stają się złamania osteoporotyczne.

Szacuje się, że w Europie doszło do ok. 3 790 000 złamań osteoporotycznych (dane za rok 2000). W tej liczbie złamania proksymalnego odcinka kości udowej stanowią ok. 24% [1]. Zjawisko to ze względu na tak dużą liczbę określa się obecnie jako epidemię.

Aktualnie obowiązują dwie definicje osteoporozy.

Pierwsza definicja (WHO – World Health Organization) z 1994 r. określa osteoporozę jako chorobę układową charakteryzującą się niską masą kostną, zaburzeniami mikroarchitektury kości oraz zwiększoną podatnością kości na złamania [2].

Druga definicja z 2001 r. (NOF – National Osteoporosis Foundation i NIH – National Health Institutes of Health) określa osteoporozę jako chorobę szkieletu, charakteryzującą się upośledzoną wytrzymałością kości, prowadzącą do zwiększonego ryzyka złamań [3].

Wytrzymałość kości zależna jest od dwóch czynników – gęstości mineralnej oraz jakości

kości. Definicja WHO opiera się na badaniach densytometrycznych, natomiast NOF uwzględnia, poza kryterium gęstości mineralnej kości, również ocenę ryzyka złamania.

Zgodnie z wymienionymi definicjami osteoporozy, chorobę rozpoznaje się na podstawie obniżonej gęstości mineralnej kości (BMD – *Bone Mineral Density*), wyrażonej w g/cm^2 . Jednocześnie należy zaznaczyć, że prawidłowa wartość BMD nie wyklucza wystąpienia złamania. Dlatego też podejście do osteoporozy jako do stanu zwiększonego ryzyka złamania kości wydaje się być bardziej zasadne.

Epidemiologia

Według danych literaturowych szacuje się, że w USA, Europie i Japonii choruje na osteoporozę łącznie ok. 75 mln ludzi, a wśród nich co trzecia osoba ma życiowe ryzyko złamania. W Polsce w populacji powyżej 50. r.ż. osteoporoza występuje u ponad 30% kobiet i mężczyzn. Regionalnie udział procentowy może być inny, np.: w Szczecinie 27% kobiet i 13% mężczyzn, w Warszawie odpowiednio 20% i 28%, w Krakowie 33% i 32% [8].

Koszty związane ze złamaniami osteoporotycznymi szacuje się w Europie na ok. 30 mld euro rocznie. Prognozuje się, że liczba tych złamań w związku ze starzeniem się populacji podwoi się w 2050 r. (dla przykładu w 2000 r. na całym świecie zarejestrowano 9 mln złamań osteoporotycznych) [8]. Według WHO osteoporoza stanowi jeden z najistotniejszych problemów zdrowotnych starzejącej się populacji całego świata [4,9].

Objawy kliniczne

Często pierwszym, a także jedynym objawem klinicznym są złamania kości. Złamania osteoporotyczne określane są jako złamania

niskoenergetyczne, co oznacza niewspółmierne duże obrażenie w stosunku do działającej siły, np. złamania powstałe w wyniku upadku z wysokości własnego ciała. Złamania osteoporotyczne dotyczą charakterystycznych lokalizacji. Najczęściej występują złamania:

- trzonów kręgow (złamania kompresyjne)
- dalszego odcinka kości przedramiennej (złamanie Collesa i Smitha)
- bliższego odcinka kości ramiennej, w szczególności szyjki chirurgicznej
- bliższego odcinka kości udowej
- żeber
- miednicy
- bliższego odcinka kości piszczelowej.

Ze względu na zaburzenie składu kości proces gojenia często nie przebiega prawidłowo, co może prowadzić do zaburzeń zrostu kostnego, a w konsekwencji do stałych ubytków budowy lub funkcji kości, jednocześnie będąc przyczyną stałego kalectwa [4].

Do złamań osteoporotycznych związanych z największym ryzykiem kalectwa lub zgonu należy złamanie szyjki kości udowej – wskaźnik śmiertelności w tych przypadkach wynosi w krajach UE 15-30% (większość zgonów w ciągu 6 miesięcy), a w Polsce ok. 20% [4,5].

Etjopatogeneza

Ryzyko wystąpienia złamań osteoporotycznych związane jest zarówno z czynnikami wewnętrznymi, jak i zewnętrznymi. Należą do nich m.in.:

- wiek powyżej 65 lat
- niska wartość wskaźnika BMI
- niska wyjściowo masa kostna
- niedożywienie
- wczesna menopauza (przed 45. r.ż.)
- późna pierwsza miesiączka lub jej długo-trwałość brak
- długa os szyjki kości udowej

- przebyte złamania niskoenergetyczne po 40. r.ż.
- niska podaż witaminy D₃ i wapnia
- niska ekspozycja na światło słoneczne związana z niskim następczym stężeniem witaminy D w organizmie
- palenie tytoniu, nadużywanie kawy i alkoholu
- osteoporoza u matki
- długotrwałe żywienie pozajelitowe
- wtórna utrata masy kostnej w wyniku zaburzeń hormonalnych.

Procesy metaboliczne w kości

Obecna u dzieci chrząstka nasadowa warunkuje wzrost kości na długość.

U osób dorosłych procesem dominującym staje się remodeling. Polega on na przebudowie kości, naprawie mikrouszkodzeń, utrzymaniu właściwej masy szkieletu oraz utrzymaniu równowagi wapniowo-fosforanowej organizmu. U młodych, zdrowych ludzi zachowywana jest równowaga między resorpcją kości a kościotworzeniem (stabilna masa kostna). Oznacza to stan równowagi w aktywności osteoklastów i osteoblastów. Zaburzenia tej równowagi polegające na wzroście liczby i/lub aktywności osteoklastów i/lub zmniejszeniu liczby oraz aktywności osteoblastów skutkują obniżeniem masy kostnej oraz spadkiem gęstości kości, co prowadzi do większej podatności na powstanie złamania [7].

Głównym czynnikiem z wcześniej wymienionych przyczyn rozwoju osteoporozy jest wiek. Osoby najbardziej narażone na złamania osteoporotyczne to kobiety w wieku menopauzalnym oraz mężczyźni powyżej 65.-70. r.ż.

Podobnie jak u kobiet, tak i u mężczyzn za objawy osteoporozy odpowiedzialne są zaburzenia hormonalne – odpowiednio spadek stężenia estro- i androgenów. U kobiet wraz z wygaśnię-

ciem hormonalnej funkcji jajników obserwuje się bardzo szybki wzrost tempa ubytku masy kostnej. U mężczyzn proces ten jest liniowy (stopniowy spadek stężenia androgenów wraz z wiekiem), z tego powodu nie obserwuje się u nich gwałtownego spadku masy kostnej.

W okresie wczesnej starości osteoporoza występuje u kobiet i mężczyzn w stosunku 5:1, a w wieku 75 lat i powyżej odpowiednio 2:1.

Diagnostyka osteoporozy

Podstawą rozpoznania osteoporozy jest pomiar gęstości kości (*Bone Mineral Density*) metodą DXA (*Dual Energy X-ray Absorptimetry*). Rekomendowanymi miejscami pomiaru są bliższy koniec kości udowej lub kręgosłup lędźwiowy.

Kategorie diagnostyczne WHO zależą od wartości wskaźnika „T”, oznaczającego stosunek gęstości kości osoby badanej do średniej gęstości kości osoby młodej. Wartość progowa dla rozpoznania osteoporozy wynosi -2,5 SD (2,5 odchylenia standardowego w stosunku do analogicznej osoby zdrowej). Wartość odchylenia standardowego BMD osoby badanej od wartości BMD populacji referencyjnej oznacza wskaźnik „Z-score”.

Obecnie uważa się, że wynik badania densytometrycznego powinien być uzupełniony o ocenę ryzyka złamania, co wynika z faktu, że spadek gęstości mineralnej kości zmienia się wraz z wiekiem.

Pomiar gęstości kości wykonany w obwodowych miejscach szkieletu może służyć do badań przesiewowych lub oznaczania ryzyka złamania. Współczynniki „T” i „Z-score” z pomiarów w różnych miejscach szkieletu nie są równoważne, gdyż różne kości osiągają różną masę szczytową i różny jest przebieg osteoporozy.

Ponieważ duża liczba złamań (55-70%) występuje w grupie osób, u których według kryteriów WHO nie zdiagnozowano osteoporo-

zy, niezbędne jest uwzględnienie także obecności czynników predysponujących do rozwoju osteoporozy.

Ze względu na fakt, że w grupie powyżej 65. r.ż. bardzo często występują nie tylko złamania osteoporotyczne, ale także złamania patologiczne w wyniku rozsialego procesu nowotworowego, zawsze poza diagnostyką osteoporozy należy przeprowadzić badanie ogólnolekarskie, oceniające stan chorego.

Leczenie farmakologiczne osteoporozy

Celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie pierwszego złamania, a u chorych, u których już doszło do złamania – niedopuszczenie do powstania kolejnych.

Poza specyficzną farmakoterapią osteoporozy należy dążyć także do poprawy stanu ogólnego chorego, m.in. przez eliminację czynników ryzyka i poprawę stanu odżywienia.

W leczeniu osteoporozy zastosowanie znajdują leki należące do różnych grup. Obecnie najczęściej zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu stosowane są preparaty zawierające *pochodne witaminy D* oraz *sole wapnia*. Do pozostałych leków należą: *kalcytonina łososiowa*, *bisfosfoniany*, *wybiórcze modulatory receptora estrogenowego (selective estrogen receptor modulator – SERM; m.in. raloksyfen)*, *ranelinian strontu** oraz *teryparatyd* (rekombinowany fragment cząsteczki parathormonu).

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) nie jest obecnie zalecana zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce osteoporozy ze względu na zwiększanie ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej oraz częstsze wystąpienie estrogenozależnych nowotworów piersi i macicy [11,12].

Podczas wyboru leku należy uwzględnić:

- wiek i stan zdrowia chorego
- ryzyko złamań kręgowych i złamań pozakręgowych
- wskazania do leczenia doustnego lub parenteralnego
- mechanizm działania leku i przeciwwskazania do jego stosowania
- choroby współistniejące
- możliwość systematycznego i długotrwałego przyjmowania leku
- cenę leku.

Należy pamiętać, że pokrycie dziennego zapotrzebowania na wapń i witaminę D odgrywa pierwszoplanową rolę w zapobieganiu i strategii leczenia osteoporozy.

Epidemiologia niedoborów witaminy D

Niedobory witaminy D stanowią duży problem epidemiologiczny na całym świecie. Na przykład w USA stężenie witaminy D poniżej 20 ng/ml odnotowano u 36% zdrowych osób w wieku 18-29 lat, u 42% kobiet rasy czarnej w wieku 15-49 lat, u 41% osób w wieku 49-83 lata [13]. Według danych dotyczących Polski niedobory te kształtowały się na poziomie 58-83%, co świadczy o wadze problemu [14].

Kryteria densytometryczne rozpoznawania osteoporozy – pomiar z szyjki kości udowej [10] Tabela 1

Interpretacja	Wartości wskaźników T lub Z
norma	0,9-1,0
osteopenia	pomiędzy -1,0 a -2,4
osteoporoza	-2,5
ciężka osteoporoza	poniżej lub równe -2,5 i jedno lub więcej złamań

*Aktualne informacje dotyczące stosowania ranelinianu strontu zawiera komunikat Europejskiej Agencji Leków (EMA) – strona http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5559/original/Protelos_-_Osseor_tekst_polski.pdf?1394114547 [W.Luszczyna]

Zalecenia suplementacji witaminą D i strategii leczenia

Najlepszym źródłem naturalnym witaminy D są ryby morskie oraz uzyskiwany z nich tran. Niestety, podaż D w zwyczajnej diecie jest niewystarczająca do pokrycia dziennego zapotrzebowania. Niezbędna jest więc suplementacja farmakologiczna. Zalecane stężenie 25(OH) witaminy D w surowicy powinno być wyższe od 30-80 ng/ml. Stężenia powyżej 100-150 ng/ml są toksyczne [15].

Obecnie stosowane są preparaty witaminy D w postaciach:

1. Witamina D.
2. 1 α -(OH)D.
3. 25(OH)D.
4. 1,25(OH)D.

Ad 1. Witamina D należy do najtańszych, ale wymaga hydroksylacji w wątrobie i nerkach, co ogranicza jej zastosowanie u osób z niewydolnością tych narządów.

Ad 2. Alfakalcydol (1 α (OH)D) – analog witaminy D hydroksylowany w pozycji 1 α wykazuje działanie już po 1-2 dniach, które utrzymuje się przez kolejne 5-7 dni po zaprzestaniu podawania.

Ad 3. Kalcyfediol (25(OH)D) – stosowany jest w chorobach wątroby, a jego efekt metaboliczny trwa nawet do 4 tygodni po skończeniu terapii.

Ad 4. Kalcytriol (1,25(OH)D) – postać aktywna witaminy D, wykazuje efekt terapeutyczny po 1-2 dniach, który kończy się po ok. 2-3 dniach.

Suplementacja witaminą D obniża obrót kostny; tym samym zwiększa masę kostną.

Jednostka międzynarodowa witaminy D to 0,025 μ g czystego kalcyferolu. W Polsce od października do kwietnia osobom unikającym opalania oraz osobom po 65. r.ż. należy podawać doustnie 400-800 lub 800-1000 j.m./

/dobę (według różnych źródeł literaturowych). Podaż wymienionych dawek powinna być uzależniona od potrzeb konkretnego pacjenta.

Dawka zapewniająca stężenie witaminy D w surowicy na poziomie 30 ng/ml (dolny pułap zalecanego stężenia) to 700-800 j.m./dobę. Już taka dawka zmniejsza ryzyko wystąpienia złamania osteoporotycznego o ok. 25% w porównaniu z podawaniem wapnia lub placebo [16]. Jednak zalecane dawki wynoszą ok. 1000 j.m.

Ponieważ ilość witaminy D w mleku matki jest niewystarczająca (25 j.m./l) dla prawidłowego rozwoju dziecka, powinno stosować się suplementację profilaktyczną także u dzieci karmionych piersią w dawce 400 j.m./dobę [13].

Pacjenci z chorobami przewlekłymi, szczególnie z chorobą nowotworową, powinni otrzymywać takie dawki, aby osiągnąć stężenie witaminy D w surowicy wynoszące 55-70 ng/ml.

W zaburzeniach wchłaniania dawki ulegają zwiększeniu lub witamina D podawana jest pozajelitowo.

U pacjentów z dysfunkcją nerek lub wątroby podaje się aktywne metabolity witaminy D, odpowiednio alfakalcydol i kalcyferol.

Pacjenci w podeszłym wieku, ze względu na upośledzenie 1- α -hydroksylacji, powinni otrzymywać metabolity witaminy D hydroksylowane w pozycji 1- α , tj. alfakalcydol. Leczenie powinno być monitorowane poprzez określenie laboratoryjne stężeń: Ca²⁺, Mg²⁺, kreatyniny w surowicy krwi oraz stężenia Ca²⁺ w moczu dobowym (dobowa zbiórka moczu), jak też oznaczanie fosfatazy zasadowej we krwi [17].

Aktywne metabolity witaminy D *nie* powinny być stosowane w uzupełnianiu niedoborów u ludzi zdrowych. Są stosowane w zaburzeniach hydroksylacji witaminy D wskutek przewlekłej choroby wątroby lub nerek, jak wspomniano o tym wcześniej.

Nie stosuje się witaminy D w:

- nadwrażliwości na nią
- nadmiernym stężeniu Ca^{2+} we krwi
- nadmiernym wydalaniu Ca^{2+} z moczem
- kamicy wapniowej
- unieruchomieniu pacjenta.

W przedawkowaniu tej witaminy stosuje się dietę ubogowapniową, kalcytoninę, steroidy, płyny, diuretyki i doustnie kwas wersetowy.

Interakcje z witaminą D wykazują leki przeciwpadaczkowe i tiazydowe. Ostrożnie stosuje się witaminę D razem z glikozydami naparstnicy i lekami przeczyszczającymi.

PREPARATY WAPNIA

Łącznie z witaminą D_3 podaje się preparaty wapnia, który jest pierwiastkiem niezbędnym dla prawidłowej mineralizacji kości oraz utrzymania właściwej masy kostnej. Witamina zwiększa wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego oraz resorpcję zwrotną w nerkach.

Najczęściej stosuje się węglan, cytrynian, glukonian i mleczan wapnia. Najwięcej wapnia elementarnego zawiera węglan wapnia (ok. 40%). Po przereagowaniu z kwasem solnym żołądka powstaje najlepiej przyswajalny związek CaCl_2 . Mleczan zawiera 13% wapnia, a glukonian 9%. Ponieważ wchłanianie wapnia lepiej przebiega w środowisku kwaśnym, należy go przyjmować w trakcie posiłku.

Przeciwwskazaniami do stosowania soli wapnia jest aktywna kamica nerkowa, hiperkalciuria i hiperkalcemia [18].

Powszechnie stosuje się 600-800 mg wapnia dziennie. Obecnie rekomenduje się nawet dawki wyższe, na poziomie 1000-1500 mg dziennie, zawsze z jednoczesnym podawaniem witaminy D_3 . Rekomendowane dawki witaminy D_3 to 400-800 j.m. dziennie.

Przeciwwskazania do stosowania witaminy D_3 łącznie z wapniem to:

- hiperkalcemia różnego typu
- niewydolność nerek z hiperfosfatemią
- wapniowa kamica nerkowa
- hiperkalciuria
- fentyloketonuria.

Witaminę D podaje się podczas jedzenia ze względu na jej najlepsze wchłanianie.

Z preparatów stosowanych w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy na rynku dostępne są:

- *witamina D* – krople doustne po 15 i 20 tys. j.m./ml
- *cholekalcyferol* – tabletki 500 i 1000 j.m.
- *kalcyfediol* – krople doustne 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$
- *alfakalcydol* – kapsułki 1 μm .

CHOLEKALCYFEROL

Cholekalcyferol powstaje z 7-dehydrocholesterolu w skórze ekspozowanej na promieniowanie ultrafioletowe u człowieka i zwierząt. U człowieka jest następnie hydroksylowany na poziomie węgla 25 w mięszu wątroby. Następnie 25(OH)D jest 1-alfa-hydroksylowany w tkance nerkowej, tworząc biologicznie czynną postać witaminy D. Ta forma odpowiedzialna jest za:

- prawidłowe wchłanianie wapnia i fosforanów w przewodzie pokarmowym
- podnoszenie poziomu ich wchłaniania w nerkach
- prawidłowy rozwój i mineralizację kości.

Ponadto umożliwia zamianę fosforu organicznego w formę nieorganiczną oraz bierze udział w tworzeniu połączeń między wapniem i fosforem, co jest procesem niezbędnym do tworzenia kości. Cholekalcyferol zwiększa w kościach osteolizę osteoplastyczną. Okres półtrwania w organizmie człowieka wynosi ok. 19 dni, a w przypadku dysfunkcji nerek może ulec nawet znacznemu wydłużeniu.

Preparat stosowany jest w profilaktyce i leczeniu osteomalacji, krzywicy, w chorobach kości na tle metabolicznym, tężycze hipokalcemicznej oraz wspomagająco w osteoporozie.

Podawany równoległe z glikozydami naparstnicy nasila ich działanie arytmogenne, a stosowany wraz z tiazydami zwiększa ryzyko hiperkalcemii. Glikokortykosteroidy upośledzają jego wchłanianie. Stosowanie wraz z preparatami magnezu może powodować hipermagnezemię. Wchłanianie cholekalcyferolu obniżają: leki przeciwpadaczkowe, cholestyramina, parafina ciekła, ryfampicyna.

Dawkowanie uzależnione jest od przypadku klinicznego, poziomu wapnia, wieku pacjenta, ekspozycji na UV, chorób przytarczyc, formy leku, zawartości substancji czynnej, dlatego schemat terapeutyczny jest dobierany indywidualnie.

KALCYFEDIOL (KALCYDIOL)

Jest syntetyzowany w wątrobie z cholekalcyferolu w wyniku hydroksylacji w pozycji węgla 25 (25-hydroksycholekalcyferol – 25(OH)D₃). Następnie w skórze i nerkach jest przekształcany do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (1,25(OH)₂D₃). W tej formie pobudza wchłanianie jonów wapniowych z przewodu pokarmowego i kości (pośrednio zwiększa też wchłanianie fosforanów). Wchłania się w ok. 75%. Czas działania wynosi T_{1/2} = ok. 16 dni (maksymalne stężenie w osoczu występuje ok. 4-8 godz. po podaniu). Kalcyfediol wydalany jest z moczem i żółcią. Przy niewydolności nerek przeciętny czas działania (15-20 dni) wydłuża się 2-3-krotnie.

Lek wykorzystywany jest w zapobieganiu i leczeniu krzywicy, osteomalacji, hipokalcemii, osteodystrofii mocznicowej, niedoczynności przytarczyc.

Stosowanie leku u dzieci i dorosłych ograniczone jest wieloma przeciwwskazaniami, z których najpoważniejsze to: miażdżyca, choroba niedokrwienna serca, hiperfosfatemia, upośledzenia czynności nerek.

Preparat należy ostrożnie stosować u chorych dializowanych, leczonych diuretykami tia-

zydynamowymi, preparatami naparstnicy. Terapia powinna być systematycznie monitorowana (poziom jonów wapnia, fosforu, kreatyniny, mocznika, fosfatazy alkalicznej).

Kalcyfediolu nie należy stosować w profilaktyce krzywicy u dzieci zdrowych.

ALFAKALCYDOL

Alfakalcydol jest analogiem witaminy D (1 α -hydroksycholekalcyferolu), pochodną cholekalcyferolu zawierającą grupę hydroksylową w pozycji 1. Nie wymaga hydroksylacji w nerkach, co jest bardzo istotne dla chorych z upośledzoną czynnością nerek, u których hydroksylacja w tkance nerkowej jest utrudniona w różnym stopniu lub wręcz niemożliwa. Do uzyskania substancji aktywnej farmakologicznie (kalcytriolu) alfakalcydol wymaga tylko hydroksylacji w wątrobie. Kalcytriol wraz z kalcytoniną i parathormonem jest odpowiedzialny za metabolizm wapnia w organizmie. Jeżeli zapewniona jest podaż wapnia, kalcytriol prowadzi do zintensyfikowania wbudowywania wapnia w tkankę kostną, stymuluje wzrost jego poziomu (wzrasta synteza białka transportującego Ca²⁺; CaBP – *Calcium Binding Protein*) z układu pokarmowego do krwi oraz wzrasta resorpcja zwrotna CA²⁺ w kanalikach nerkowych.

Wchłanianie alfakalcydolu jest prawie całkowite (~100%), a około połowa wchłoniętego leku przekształcana jest w kalcytriol. Połowiczny zanik aktywności biologicznej jest bardzo zbliżony do połowicznego okresu eliminacji z organizmu i wynosi ok. 36 godzin. Ten czas eliminacji jest zwolniony u pacjentów dializowanych. Eliminacja jego metabolitu następuje z moczem (ok. 13%) i kałem (ok. 87%).

Ze względu na swoje właściwości alfakalcydol jest wykorzystywany: w osteodystrofii nerkowej, zaburzeniach nerczycowych u dzieci po terapii glikokortykosteroidami, hi-

pokalcemii (szczególnie gdy istnieją schorzenia upośledzając hydroksylację witaminy D w nerkach), krzywiczy i osteomalacji opornych na witaminę D, zaburzeniach gospodarki wapniowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, a także w osteoporozie różnego typu ze współistniejącymi niedoborami witaminy D i jej metabolitów oraz niedoczynnością przytarczyc.

STRATEGIE LECZENIA

Strategie leczenia przedstawia tab. 2.

LECZENIE I RZUTU

Bisfosfoniany doustne stosuje się u:

- kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (rizedronian, ibandronian, alendronian)
- mężczyzn z osteoporozą (alendronian, rizedronian)
- pacjentów z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami (alendronian, rizedronian)
- alendronian podaje się w dawce 70 mg /tydzień, czyli 10 mg/dobę
- izedronian podaje się w dawce 35 mg/tydzień
- ibandronian podaje się w dawce 150 mg jednorazowo, co miesiąc lub w dawce 3 mg i.v. co 3 miesiące.

Ranelinian strontu podaje się w dawce 2,0 g/dobę. Stosowanie tego leku jest opcją terapeutyczną alternatywną u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn z osteoporozą. Może też być podawany w postępowaniu z wyboru u kobiet z:

- wartością BMD odpowiadającą osteopenii (T-score -1,0 – -2,5)

- niską aktywnością markerów obrotu kostnego
- po 80. r. ż.

Bisfosfoniany dożylnie są stosowane u chorych unieruchomionych (złamanie kręgosłupa, biodra, po udarach, z patologiami przewodu pokarmowego) lub nietolerujących preparatów bisfosfonianów w formie doustnej. Z leków tej grupy stosowany jest kwas zoledronowy, który podaje się w dawce 5 mg i.v. co 12 miesięcy

Denosumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG2), skierowane przeciwko RANKL, podaje się w dawce 60 mg s.c. co 6 miesięcy. Stosowane jest w alternatywnej opcji terapeutycznej u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn z hipogonadyzmem w przebiegu leczenia raka stercza, niezależnie od wyjściowej aktywności markerów obrotu kostnego. Można go stosować również u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek oraz w przypadku przeciwwskazań do podawania doustnego.

LECZENIE II RZUTU

- Raloksyfen – stosowany jest wyłącznie w zapobieganiu złamaniom trzonów kręgow. Podaje się go w dawce 60 mg/dobę.
- Kalcytonina – stosowana jest wyłącznie w zapobieganiu złamania trzonów kręgow. Podaje się ją donosowo w dawce 200 µg/dobę.
- Teryparatyd jest wysoce skuteczny w redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych u kobiet i mężczyzn z ciężką osteoporozą. Dla bezpieczeństwa pacjenta czas stosowania jest ograniczony do 18 (FDA/USA)

Leki I i II rzutu

Tabela 2

Leki I rzutu	Leki II rzutu
bisfosfoniany doustne	raloksyten
ranelinian strontu*	kalcytonina
denosumab	teryparatyd
bisfosfoniany dożylnie	

* Patrz przypis s. 37. [WŁ]

– 24 (EMA/UE) miesięcy. Celem podtrzymania uzyskanego efektu leczniczego należy kontynuować terapię bisfosfonią. Teryparatyd podaje się w dawce 200 µg s.c.

Podsumowanie

Zasadniczym celem leczenia farmakologicznego osteoporozy menopauzalnej, pomenopauzalnej i starczej jest zmniejszenie ryzyka złamań kości.

Terapia zawsze musi być dostosowana indywidualnie do pacjenta i uwzględniać wiele czynników związanych z jego stanem zdrowia, wiekiem, aktywnością fizyczną.

Cele terapeutyczne można zrealizować wpływając na podstawowe procesy metaboliczne zachodzące w przebudowie tkanki kostnej, tj. resorpcję i/lub tworzenie kości. Stosowane leki należą do dwóch grup – leki antyresorpcyjne i anaboliczne.

Liczba leków antyresorpcyjnych jest zdecydowanie dużo wyższa niż leków wpływających na kościotworzenie. W zaawansowanej osteoporozie tylko leki o silnym działaniu anabolicznym dają szansę na odtworzenie struktury kości i efektywne zmniejszenie ryzyka częstotliwości złamań kości.

Najwięcej danych badawczych dotyczy populacji kobiet. Prawdopodobnie z tego powodu tylko niewiele leków uzyskało rejestrację do leczenia osteoporozy u mężczyzn. Podstawą zapobiegania i uzupełnienia każdego leczenia jest u kobiet i u mężczyzn podawanie preparatów wapnia i witaminy D [19,20].

Terapia osteoporozy stanowi problem bardzo skomplikowany, biorąc pod uwagę różnorodność przypadków u kobiet i u mężczyzn, u których w zależności od wieku współistnieją schorzenia mające wpływ na gospodarkę mineralną człowieka. Strategia terapii wyznacza-

na jest na podstawie wyników badań laboratoryjnych, densytometrycznych, radiologicznych.

Należy zaznaczyć, że terapia skojarzona, zgodnie z wynikami badań naukowych nie wpłynęła na zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych skuteczniej niż stosowana rutynowo monoterapia. Dlatego też terapia skojarzona w chwili obecnej *nie* jest rekomendowana w leczeniu osteoporozy.

Nowością w leczeniu farmakologicznym jest próba wykorzystania białek i genów, które w sposób celowany mogłyby wpłynąć na metabolizm kostny. Ponieważ czynniki genetyczne najsilniej determinują podatność na osteoporozę, istnieje szansa, że w przyszłości powstaną leki działające zgodnie z genomem pacjenta, według zasad medycyny spersonalizowanej [18,21].

Písmienictwo:

1. Górecki A., Marczyński W., Czerwiński E. i wsp. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. Post Nauk Med. 2008, 6:360-363.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843, Genewa 1994.
3. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001, 285: 785-794.
4. Misiorowski W. Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej. Geriatria Polska 2005, 1(4): 79-88.
5. Sewerynek E. Ibandronian – nowa opcja leczenia osteoporozy. Przegląd Menopauzalny 2006, 4: 231-238.
6. Kita K., Lewandowski B., Domystawska I. i wps. Leczenie osteoporozy. Nowa Medycyna 2004, 3: 144-150.
7. Wisłowska M. Układ RANK/RANK Ligand/OPG a leczenie osteoporozy. Problemy Lekarskie 2010, 46(1): 59-62.
8. Misiorowski W., Rąbajewski M., Papierska L. Osteoporoza u mężczyzn. Post Nauk Med. 2008, 6: 407-412.
9. Rajski-Neumann A. Osteoporoza – definicja, epidemiologia, rozpoznawanie, leczenie i profilaktyka. Farm Współ 2008, 1:47-53.
10. Marciniowska-Suchowierska E., Czerwiński E., Badurski J. i wsp. Osteoporoza – diagnostyka i terapia u osób starszych. Post Nauk Med. 2011, 5: 410-423.
11. Zdziemborska A., Deszczyńska K., Fidecki M. Osteoporoza – Bisfosfoniary – Dentystyka. Część I. Nowa Stomatol 2012, 1: 15-18.
12. Body J., Bergmann P., Boonen S et al.: Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. Osteoporosis Int 2010, 21(10): 1657-1680.
13. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006, 116: 2062-2072.
14. Napiórkowska L., Franek E. Rola oznaczenia witaminy D w praktyce. Choro-by Serca i Naczyń 2009, 6(4): 203-210.
15. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)D measurements. J Bone Miner Res 2007, 22: 1668-71.
16. Bischoff-Ferrari H.A., Willet W.C., Wong J.B. i wsp. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005, 293: 2257-2264.
17. Napiórkowska L., Franek E. Osteoporoza starcza. Endokrynol Pol 2009, 60(2): 110-114.
18. Sobczuk A., Sobczuk K., Pertyński T. Nowa aspekty leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. Przegląd Menopauzalny 2011, 6: 480-486.
19. Marciniowska-Suchowierska E., Sawicka A. Wapń i witamina D w prewencji złamań osteoporotycznych. Post Nauk Med. 2012, 3: 273-279.
20. Marciniowska-Suchowierska E., Walicka M., Tafałaj M. i wsp. Suplementacja witaminy D u ludzi dorosłych – wytyczne. Post Nauk Med. 2010, 2: 160-166.
21. Skrzypczak J., Kornacki J. Współczesne spojrzenie na terapię osteoporozy. Nowa Medycyna 2004, 1: 44-50.

dr n. med. Robert Kuthan
ruthan@yahoo.com