Obecna farmakoterapia osteoporozy oraz jej przyszłość

Arnold Kukowka¹, Mariusz Pluskota¹, Maciej Arciszewski¹, Tomasz Sroczyński¹

¹Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Arnold Kukowka, Katedra i Zakład Fizjologii,
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Al. Powstańców
Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, Polska;
e-mail: arnold.kukowka@gmail.com

Źródła finansowania

Projekt sfinansowany ze środków Ministra Nauki
i Szkolnictwa Wyższego w ramach programu
Regionalna Inicjatywa Doskonałości,
w latach 2019–2022; nr 002/RID/2018/19.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.11.28

Zaakceptowano: 2021.12.29

Opublikowano on-line: 2021.12.29

DOI

10.32383/farmpol/145401

ORCID

Arnold Kukowka (ORCID iD: 0000-0001-5374-7827)

Mariusz Pluskota (ORCID iD: 0000-0001-6923-8381)

Maciej Arciszewski (ORCID iD: 0000-0002-8276-9221)

Tomasz Sroczyński (ORCID iD: 0000-0003-3056-3253)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Current pharmacotherapy of osteoporosis and its future

Osteoporosis is a systemic bone disease characterized by loss of bone mass and abnormal remodeling of the micro-architecture of bone tissue. Worldwide, it is estimated that more than 200 million people suffer from this disease. In Poland, there were 2.1 million patients in 2018. Osteoporosis is not only a burden on the patient's health but also a significant economic burden on society, which is reflected in the amounts spent annually on the treatment of osteoporosis and its complications. Over the last few decades, many advances have been made in the pharmacological treatment of osteoporosis, and detailed studies of the pathomechanism of this condition have led to a better understanding of it, making it possible to introduce bisphosphonates and biological drugs, among others. A promising research direction is a focus on osteoimmunology. Many new therapies are based on the latest discoveries in this field of science. Pharmacotherapy of osteoporosis is based on two main assumptions: inhibition of bone resorption and anabolic effect on bone metabolism. Bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators, and denosumab are among the drugs that inhibit resorption. Drugs with a positive effect on bone formation include calcium and vitamin D3 preparations, strontium ranelate, abaloparatide, teriparatide, and romosozumab. At present, there are several drugs in clinical and preclinical trials, and there are also reports of positive effects on bone metabolism of drugs used in other diseases, e.g. GLP-2 used in the treatment of short bowel syndrome. The new drugs are largely based on the mechanisms of action of osteoclasts and osteoblasts, whose involvement in the pathogenesis of osteoporosis is increasingly well understood. In this work, a brief historical outline of osteoporosis therapy is included, and the most common drug therapies currently in use are described. Additionally, the newest preparations, not yet available on the market, are presented, which may play a significant role in the treatment of osteoporosis in the future. Their mechanisms of action differ significantly from those currently used.

Keywords: osteoporosis, bone density, monoclonal antibodies, clinical pharmacology.

© Farm Pol, 2021, 77(11): 683–689

Wstęp

Osteoporoza to systemowa choroba kości, która charakteryzuje się występowaniem u pacjenta niskiej masy kostnej, a także zaburzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej. Zmiany te doprowadzają do zmniejszenia odporności mechanicznej kości, a tym samym do zwiększonego ryzyka ich złamań [1]. Wyróżnia się osteoporozę pierwotną, rozwijającą się w podeszłym wieku u mężczyzn i u kobiet po menopauzie oraz wtórną, będącą efektem różnych patologicznych procesów (np. niedoboru witaminy D) lub skutkiem ubocznym pewnych leków np. glikokortykosteroidów. W przypadku osteoporozy pierwotnej istnieje też jej podział na osteoporozę inwolucyjną typu I – dotyczącą kobiet po menopauzie oraz osteoporozę inwolucyjną typu II – której przyczyną są procesy starzenia się i występuje zarówno u kobiet, jak i mężczyzn [2]. Choroba ta towarzyszy ludzkiemu gatunkowi od wielu tysięcy lat, jej przypadki zostały potwierdzone w badaniach na z mumifikowanych zwłokach Egipcjanek sprzed 4000 lat. Jednak początek rozwoju wiedzy na jej temat można przyjąć przełom XVI i XVII w., przy czym samo pojęcie osteoporozy zostało wprowadzone w latach trzydziestych XVII w. przez francuskiego patologa Jean’a Lobsteina [3]. W obecnych czasach podstawowym kryterium rozpoznania osteoporozy jest zmniejszenie BMD (ang. *bone mineral density* – tłum. gęstość mineralna kości) w badaniu densytometrycznym. Innym kryterium jest wystąpienie złamaniaiskoenergetycznego kości. Istotnym elementem w diagnostyce osteoporozy jest też FRAX™ – czyli *Fracture Risk Assessment Tool* – kalkulator służący do oceny bezwzględnego 10-letniego ryzyka złamań w oparciu o czynniki ryzyka złamania u osoby w wieku 40–90 lat. Kalkulator ten integruje 12 czynników ryzyka złamania: wiek, płeć, wzrost, masę ciała, przebyte złamanie, złamanie bliższego końca kości udowej u jednego z rodziców, przyjmowanie glikokortykosteroidów, reumatoidalne zapalenie stawu, picie alkoholu, palenie papierosów, wystąpienie osteoporozy wtórnej, BMD szyjki kości udowej (jeżeli jest dostępne) [4]. W Europie na osteoporozę cierpi blisko 22 miliony kobiet i około 5,5 miliona mężczyzn, a roczne koszty generowane przez tę chorobę sięgają około 37 miliardów euro [5]. Z kolei w Polsce w roku 2018 na osteoporozę chorowało 2,1 miliona osób, z czego aż 1,7 miliona chorych pacjentów stanowiły kobiety [6].

Osteoporoza stanowi przykład choroby o wieloczynnikowym podłożu. W mechanizmie powstawania osteoporozy rolę odgrywają: styl życia, czynniki wewnętrzne, czynniki środowiskowe oraz genetyczne. Tradycyjnie przyjmowano, że

główną rolę odgrywają zaburzenia endokrynologiczne, np. niedobór estrogenów i niedobory witaminy D – prowadzące do wtórnej nadczynności przytarczyc, a tym samym do nadmiernej resorpcji kości i wystąpienia osteoporozy [7]. Jednak w ostatnich latach doszło do licznych odkryć w patomechanizmie osteoporozy. Bardzo istotną rolę odgrywa układ immunologiczny, który jest zaangażowany w liczne procesy przebiegające w tkance kostnej. Fakt ten przyczynił się do utworzenia odrębnej, wąskiej dziedziny – osteoimmunologii [8]. Dowiedziono, że limfocyty B, limfocyty T, komórki osteoprogenitorowe, osteoblasty i osteocyty – czyli komórki zaangażowane w procesy resorpcji i kościotworzenia – wraz z wiekiem, starzeją się i prowadzą do wytwarzania większej ilości czynników prozapalnych, chemokin oraz białek degradujących macierz pozakomórkową, tym samym starzenie tych komórek przyczynia się do zaburzenia równowagi między procesem kościotworzenia a resorpcją [9, 10]. W ostatnim czasie również rola mikrobiomu jelitowego w patomechanizmie osteoporozy jest wnikliwie badana. W szczególności krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe produkowane przez bakterie jelitowe odgrywają ważną rolę w absorpcji składników pokarmowych niezbędnych do prawidłowego kościotworzenia, np. wapnia. Dodatkowo nieprawidłowa flora bakteryjna jelita prowadzi do dysfunkcji komórek układu odpornościowego, co również prowadzi do dysproporcji między tworzeniem a resorpcją kości. Niezależnie od przyczyny, sumarycznym efektem działania licznych procesów prowadzących do osteoporozy jest brak równowagi między procesem tworzenia kości a ich resorpcją. Leki stosowane w leczeniu osteoporozy mają na celu naprawę tej nierównowagi. Farmakoterapia pacjentów cierpiących na osteoporozę powinna: zmniejszać ryzyko złamań poprzez wzmocnienie kości, zmniejszać objawy złamań i deformacji kości oraz docelowo powinna prowadzić do utrzymania prawidłowej funkcjonalności układu kostnego [8].

Główną metodą leczenia osteoporozy jest farmakoterapia. Przewlekłe stosowanie leków w przypadku osteoporozy jest koniecznością. Niesie to za sobą większe ryzyko wystąpienia zarówno częstych, jak i rzadkich efektów ubocznych. W przypadku np. bisfosfonianów po dłuższym czasie stosowania należy rozważyć ich odstawienie w celu uniknięcia późnych powikłań [11, 12]. W tabeli 1 przedstawione zostały obecnie stosowane leki w farmakoterapii osteoporozy oraz niektóre istotne objawy uboczne wywoływane stosowaniem tych leków.

Efekty uboczne nie powinny przeważać nad pozytywnym działaniem leku. Substancje stosowane w farmakoterapii osteoporozy są skuteczne, jednak efekty uboczne ich stosowania są często

Tabela 1. Wybrane efekty uboczne leków stosowanych w leczeniu osteoporozy [11, 12].

Table 1. Selected side effects of drugs used in the pharmacotherapy of osteoporosis [11, 12].

	Grupa leków/nazwa leku	Objawy uboczne
Leki pobudzające kościotworzenie i uwapnienie kości	Teryparatyd	Nudności, bóle stawów, zawroty głowy, przy wieloletnim stosowaniu wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu (<i>osteosarcoma</i>)*
	Abaloparatyd	Nudności, zawroty głowy, przy wieloletnim stosowaniu wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu (<i>osteosarcoma</i>)*
	Ranelinian strontu	Wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. zawału serca)
Leki hamujące resorpcję kości	Bisfosfoniany	Martwica kości szczęki i żuchwy, atypowe złamanie kości udowej, bóle brzucha, dyspepsja
	Selektywne modulatory receptora estrogenowego	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
	Hormonalna terapia zastępcza	Wzrost ryzyka choroby raka piersi, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
	Denosumab	Martwica kości szczęki i żuchwy, atypowe złamanie kości udowej
	Romosozumab	Wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. zawału serca)

* Potwierdzony w badaniach na szczurach, u ludzi brak badań potwierdzających owe ryzyko.

bardzo ryzykowne dla pacjentów. Przyczynia się to do poszukiwania leków o bardziej precyzyjnym punkcie uchwytu oraz bezpieczniejszym profilu działań niepożądanych.

W artykule przedstawiono grupy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy oraz najnowsze osiągnięcia w farmakoterapii tej choroby.

Leki pobudzające kościotworzenie i uwapnienie kości

Teryparatyd

Teryparatyd był pierwszym lekiem o działaniu anabolicznym, stosowanym do leczenia osteoporozy. Jest to rekombinowany fragment ludzkiego parathormonu. Działa poprzez aktywację receptora dla parathormonu, pobudzając aktywność osteoblastów. Poza leczeniem osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym, teryparatyd został zatwierdzony do leczenia osteoporozy u mężczyzn (idiopatycznej lub wywołanej hipogonadyzmem) oraz do leczenia osteoporozy będącej efektem stosowania glikokortykosteroidów, wśród osób z dużym ryzykiem złamań. Lek jest stosowany maksymalnie przez 24 miesiące [13]. Ze względu na zagrożenie wystąpienia mięsaków kościopochodnych, po 24 miesiącach zaleca się przejście na bisfosfoniany lub denosumab. Teryparatyd powoduje redukcję ryzyka złamań kości kręgosłupa oraz złamań innych kości. Lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z hiperkalcemią, ze zmianami nowotworowymi kości (pierwotnymi i wtórnymi) oraz po przebytej radioterapii kości [14]. W porównaniu z alendronianem (lek z grupy bisfosfonianów), teryparatyd wywarł większy wpływ na wskaźnik gęstości mineralnej kości (BMD) kręgosłupa lędźwiowego (w okresie 12 miesięcy stosowania); podobne zmiany nie dotyczyły BMD szyjki kości udowej (w okresie od 6 do 18 miesięcy). Ostatecznie, redukcja ryzyka złamań była podobna dla obu

leków [15]. W innej metaanalizie porównano teryparatyd z bisfosfonianami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym, cierpiących na osteoporozę. W grupie stosującej teryparatyd zauważono rzadsze występowanie złamań kręgów oraz złamań innych kości. Bezpieczeństwo stosowania było podobne dla obu rodzajów terapii [16].

Abaloparatyd

Abaloparatyd to kolejny lek o działaniu anabolicznym. Jest on analogiem PTHrP (ang. *human parathyroid hormone related peptide* – tłum. ludzki peptyd podobny do parathormonu). Został zatwierdzony do leczenia osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym, dając efekt w postaci redukcji złamań zarówno dotyczących kręgów, jak i innych kości. Jego działanie jest podobne do teryparatydu, daje jednak szybszy i wyraźniejszy wzrost BMD kości okolicy stawu biodrowego (*total hip*), szyjki kości udowej i kręgosłupa lędźwiowego. Rzadziej występuje też działanie niepożądane w postaci hiperkalcemii. Inne skutki uboczne abaloparatydu, takie jak nudności, zawroty głowy, bóle głowy są łagodne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Nie wymaga redukcji dawki u pacjentów z uszkodzeniem nerek. Brak natomiast informacji o modyfikacjach dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby [17]. W jednej z metaanaliz stwierdzono, że abaloparatyd wykazuje najwyższą skuteczność w prewencji złamań kręgów, złamań oraz złamań nadgarstka wśród chorych z PMO (ang. *post-menopausal osteoporosis* – tłum. osteoporoza pomenopauzalna) w porównaniu z innymi rodzajami terapii, m.in. z bisfosfonianami [18].

Ranelinian strontu

Ranelinian strontu wyróżnia się spośród innych form terapii, stosowanych w leczeniu osteoporozy. Wykazuje zarówno działanie antyresorpcyjne,

jak i działa anabolicznie, stymulując formowanie kośćca. Ze względu na te nietypowe właściwości, stanowi alternatywną formę leczenia, stosowaną w sytuacji, kiedy prowadzenie innych form leczenia farmakologicznego jest niemożliwe. Cechuje się przy tym dobrą adherencją, co wiąże się z dobrą tolerancją skutków ubocznych. Jest wskazany u kobiet i mężczyzn cierpiących na osteoporozę, z dużym ryzykiem złamań. Wśród przeciwwskazań do stosowania ranelinianu strontu wymienia się: niekontrolowane nadciśnienie, chorobę niedokrwinną serca, choroby tętnic obwodowych oraz naczyń mózgowych. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania leku wśród pacjentów po 75 roku życia. Zalecana jest regularna ocena ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (co 6–12 miesięcy) [19]. W badaniu poddającym analizie najważniejsze leki stosowane do leczenia osteoporozy wykazano, że ranelinian strontu wykazuje porównywalną skuteczność do leków z grupy bisfosfonianów [20]. Obecnie ranelinian strontu nie jest rekomendowanym lekiem w leczeniu osteoporozy [11].

Witamina D₃ i wapń

Wapń oraz witamina D₃ są jednymi z najczęściej stosowanych suplementów diety, w grupie pacjentów powyżej 50 roku życia. Przypisywano im (zwłaszcza witaminie D₃) znaczącą rolę w profilaktyce osteoporozy i złamań kości. Jednakże, w świetle nowych doniesień, pojawia się coraz więcej wątpliwości co do zasadności stosowania tych leków. Stosowanie wapnia i witaminy D₃ przyczynia się do zmniejszenia ryzyka złamań i redukcji utraty masy kostnej. Potwierdzają to wyniki metaanalizy z 2015 r. Wykazano w niej pozytywny wpływ stosowania suplementacji wapnia i witaminy D₃ w grupie pacjentów w średnim i starszym wieku. Zaobserwowano u tych pacjentów 15% redukcję ryzyka złamań kości (całościowo) i 30% redukcję ryzyka złamań kości biodrowej [21]. Dowiedziano także, że suplementacja wapniem i witaminą D₃ wywiera pozytywny wpływ na strukturę kośćca u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Nie wykazano jednak jasnego znaczenia tych obserwacji na stan kliniczny pacjentów [22]. W jednym z artykułów z 2018 r. autorzy zaprezentowali dwa stanowiska.

Część autorów podkreśla wpływ suplementacji z połączeniem wapnia z witaminą D₃ na ryzyko złamań i BMD, podkreślając jednak, że stosowanie suplementacji wapniem jest zasadne tylko u osób z niedoborami. Druga grupa autorów postuluje przeciwny pogląd, stwierdza, że wobec zmniejszonej skuteczności nie należy stosować tego rodzaju suplementacji. Ponadto, stosowanie suplementacji wapnia powoduje łagodne dolegliwości ze strony

przewodu pokarmowego. Skutkują one często zaprzestaniem suplementacji. Wobec powyższego autorzy sugerują, aby nie stosować tego rodzaju leczenia w celu prewencji złamań lub w sytuacji, gdy pacjent stosuje inną formę leczenia osteoporozy [23].

Leki hamujące resorpcję kości

Bisfosfoniany

Bisfosfoniany stanowią podstawową grupę leków antyresorpcyjnych, o budowie analogicznej do naturalnie występujących pirofosforanów, gdzie wiązanie P-O-P zostało zastąpione wiązaniem P-C-P. Aktualnie na rynku polskim dostępne są dwie główne grupy bisfosfonianów: aminobisfosfoniany (alendronian, zoledronian, ibandronian, rizedronian i pamidronian), a także bisfosfoniany bezazotowe (klodronian). Mechanizm działania tej grupy leków opiera się głównie na wiązaniu z kryształami hydroksyapatytu kości, co po wytworzeniu wiązań opornych na hydrolizę enzymatyczną uniemożliwia resorpcję kości przez osteoklasty. Dodatkowy mechanizm działania bisfosfonianów zawierających azot (aminobisfosfoniany) polega na hamowaniu syntazy pirofosforonianu farnezylu – enzymu szlaku miewalonianowego, który odgrywa istotną rolę w żywotności i prawidłowym funkcjonowaniu osteoklastów [24]. Bisfosfoniany wykorzystywane są w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej, a także w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy indukowanej stosowaniem glikokortykosteroidów (między innymi wykorzystywany jest tutaj alendronian) [25]. Leczenie bisfosfonianami wiąże się z redukcją złamań w obrębie kręgow w zakresie 40–70%, a także 40–50% redukcją złamań w obrębie kości udowej.

Stosowanie bisfosfonianów wiąże się jednak z wieloma, niespecyficznymi, rzadkimi działaniami niepożądanymi, które obejmują atypowe podkrętarzowe złamanie kości udowej czy martwicę zuchwy. Dodatkowe wątpliwości budzi niepewna skuteczność w przypadku stosowania bisfosfonianów u pacjentów przewlekłe, powyżej 3–5 lat, a nawet sugestia, aby zrezygnować ze stosowania przewlekłego u chorych z niskim ryzykiem złamań [26]. W trakcie stosowania bisfosfonianów dodatkowa suplementacja witaminą D₃ jest wymagana [27].

Hormonalna terapia zastępcza

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) odgrywa aktualnie niewielką rolę w leczeniu osteoporozy. Wynika to z odległych działań niepożądanych stosowania HTZ. W badaniu Women's Health Initiative (WHI) udowodniono, że w dłuższej podaży

hormonalna terapia zastępcza: zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi, zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego oraz żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych. Z drugiej strony, w tym samym badaniu wykazano znaczną redukcję złamań zarówno w obrębie kręgow, jak i kości udowej [28]. Metaanaliza, której celem było oszacowanie ryzyka związanego ze stosowaniem terapii estrogenowej, jak i estrogenowo-progestagenowej potwierdza wyniki badania WHI. Ostatecznie, pomimo pozytywnego wpływu stosowania HTZ w leczeniu osteoporozy to, z powodu ryzykownych powikłań, terapia ta jest zalecana jedynie u kobiet o podwyższonym ryzyku złamań [29].

Selektywne modulatory receptora estrogenowego

Selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor modulators*, SERM) to grupa leków będących agnoistami oraz antagonistami receptorów estrogenowych. Względem znajdujących się receptorów estrogenowych w kościach, skórze lub sercu, SERM są agnoistami. W przypadku tych receptorów zlokalizowanych w gruczole piersiowym lub macicy leki te są antagonistami. Leki z tej grupy wskazane są głównie w przypadku kobiet po menopauzie, a także u młodszych kobiet z wywiadem w kierunku raka piersi [30]. Aktualnie w Polsce zarejestrowane w celu leczenia osteoporozy są dwa preparaty: raloksyfen i bazedoksyfen. Bazedoksyfen jest nowszym lekiem, jednak nie ma dostępnych badań, które mogłyby sugerować jego wyższość nad raloksyfenem. Oba preparaty wykazują podobne zmniejszenie ryzyka złamań kręgow, a także brak wpływu na złamania szyjki kości udowej i innych złamań niekręgowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są uderzenia gorąca i kurcze mięśni (w tym kończyn dolnych), które zmniejszają swoją intensywność po około 6 miesiącach stosowania. Leki z tej grupy obciążone są podobnym (w stosunku do HTZ) ryzykiem wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i z tego powodu są one odradzane u pacjentów unieruchomionych [31].

Denosumab

Denosumab jest jednym z leków, które są szeroko wykorzystywane w terapii osteoporozy. Jest to monoklonalne ludzkie przeciwciało, które wiąże się selektywnie z RANKL (ang. *receptor activator of NF- κ B ligand*), który jest kluczowy w procesie różnicowania osteoklastów. Jego zablokowanie powoduje hamowanie różnicowania osteoklastów, które są głównym czynnikiem powodującym resorpcję kości, która prowadzi do osteoporozy

[32]. U pacjentów, którzy stosują denosumab widoczny jest znaczny wzrost gęstości kręgow kręgosłupa, a także innych kości. Wyniki tego samego badania wykazują, że denosumab powinien być stosowany w sposób ciągły, zważywszy na pogorszenie się wyników BMD i tym samym wzrost ryzyka złamań [33]. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie denosumabu wpływało pozytywnie na architektoniczne utkanie kości, ponieważ badania mikroskopowe i histologiczne przeprowadzone na fragmentach kości biodrowych wykazały prawidłową architekturę układu beleczek kostnych oraz nie wykazały negatywnego wpływu na mineralizację kości [34].

Romosozumab

Jednym z nowszych leków stosowanych w osteoporozie jest romosozumab. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne. Sklerostyna, będąca glikoproteiną tworzoną głównie przez osteocyty, hamuje przekazywanie kanonicznej ścieżki sygnałowej wnt. Ścieżka ta bierze udział w rozwoju i regeneracji kości. Romosozumab jako przeciwciało wiąże się ze sklerostyną i tym samym umożliwia aktywację wyżej wspomnianej ścieżki, co prowadzi do poprawy procesów kościotworzenia, a także zwiększenia gęstości mineralnej kości. Jest to lek, który wpływa bezpośrednio na kościotworzenie [35, 36].

W badaniach klinicznych romosozumab prezentował pozytywne wyniki w leczeniu zarówno mężczyzn, jak i kobiet w okresie pomenopauzalnym. Obniżał ryzyko nowego złamania kręgu o 73% u kobiet z osteoporozą w wieku pomenopauzalnym [37], a wystąpienie nowego złamania o 36% [36]. W porównaniu z innymi lekami, takimi jak teryparatyd lub alendronian, osiągał lepsze wzrosty BMD – przy czym dodatkową jego zaletą jest miesięczne dawkowanie [36]. W Unii Europejskiej został zaakceptowany przez Komisję Europejską w grudniu 2019 r. i jest przeznaczony dla kobiet w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą i dużym ryzykiem złamań [38]. Należy pamiętać o tym, że lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy w ostatnim roku przeszli zawał mięśnia sercowego lub doznali udaru [39].

Nowe ścieżki farmakoterapii osteoporozy

Rozwój wiedzy dotyczącej metabolizmu układu kostnego przyczynia się do znajdowania nowych celów dla terapii osteoporozy. W ostatnich latach głównym motorem napędowym rozwoju farmakoterapii osteoporozy jest rozwój osteoimmunologii. Duża część nowo opracowywanych leków bierze na cel osteoklasty lub osteoblasty. Innym

Tabela 2. Nowe ścieżki w farmakoterapii osteoporozy [40].
Table 2. New paths in the pharmacotherapy of osteoporosis [40].

Wpływ na metabolizm kości	Mechanizm działania	Leki w trakcie badań klinicznych i przedklinicznych
Leki hamujące resorpcję kości	Inhibicja proteazy – katepsyny K (biorącej udział w rozkładaniu organicznej macierzy kostnej).	Odanacatib ONO-5334
	Inhibicja kinazy tyrozynowej Src, która reguluje aktywność osteoklastów.	Saracatinib
	Analogi GLP-2 – zauważono, że posiłek obniża aktywność osteoklastów. Lek ten stosowany dotychczas w leczeniu zespołu krótkiego jelita.	GLP-2
	Inhibicja kanału chlorkowego (ClC-7), co przyczynia się do hiperpolaryzacji osteoklastów i zahamowania rozkładu kości.	NS3736*
Leki pobudzające syntezę kości	Antagonizm receptora CaSR, co powoduje krótki wyrzut parathormonu.	MK-5442
	Przeciwciało przeciwko sklerostynie – sklerostyna jest inhibitorem szlaku Wnt. Szlak ten stymuluje podziały i różnicowanie osteoblastów. Przeciwciało wiążące sklerostynę pozwalają na utrzymanie aktywności szlaku Wnt, co skutkuje wzrostem aktywności osteoblastycznej.	Romosozumab Blososumab
	Przeciwciało przeciwko Dickkopf-1. Wiązanie białka DKK-1 za pomocą przeciwciała monoklonalnego. Białko to odgrywa rolę w regulacji ścieżki Wnt. Jego neutralizacja przyczynia się do zmniejszenia utraty kości.	BHQ 880*

* lek jest w trakcie badań przedklinicznych

Skróty: GLP-2 – peptyd glukagonopodobny 2 (ang. *glucagon like peptide 2*), CaSR – kanały wrażliwe na poziom wapnia (ang. *calcium sensing receptor*), DKK-1 (ang. *Dickkopf-1*).

celem stają się odpowiednie szlaki metaboliczne np. wnt, które odgrywają istotną rolę w procesie osteogenezy. Dodatkowo wspomniane wcześniej objawy uboczne leków, również przyczyniają się do dalszych badań w kierunku nowszych i lepszych leków. W tabeli 2 przedstawione zostały przyszłościowe metody farmakoterapii osteoporozy.

Podsumowanie

Obecnie w leczeniu osteoporozy najczęściej zastosowanie znajdują leki z grupy bisfosfonianów. Jednak wraz z rozwojem nauki, pojawia się coraz więcej możliwości farmakoterapii tego schorzenia. Na przestrzeni ostatnich kilku dekad poczyniono ogromny postęp zarówno w zrozumieniu patomechanizmu osteoporozy, jak i w jej leczeniu. Poszukiwanie nowych opcji leczenia trwa nadal, wynika to zarówno z efektów ubocznych stosowania wyżej wymienionych leków, jak i z chęci poszukiwania coraz to lepszych klinicznie rozwiązań. Biorąc pod uwagę ciężar społeczny, jaki niesie ze sobą osteoporoza – terapia tego schorzenia będzie rozwijać się coraz bardziej, aż do odnalezienia równowagi pomiędzy efektami ubocznymi a korzyścią dla pacjenta [40].

Piśmiennictwo

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285(6): 785–795. doi:10.1001/jama.285.6.785.
2. Dobbs MB, Buckwalter J, Saltzman C. Osteoporosis: the increasing role of the orthopaedist. *Iowa Orthop J*. 1999; 19: 43–52.
3. Lobstein J. Lehrbuch der Pathologischen Anatomie, Vol. 2: Die Spezielle Pathologische Anatomie Enthaltend (Classic Reprint). Forgotten Books 2019.
4. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [published correction appears

- in *Osteoporos Int*. 2015 Jul; 26(7): 2045–2047]. *Osteoporos Int*. 2014; 25(10): 2359–2381. doi:10.1007/s00198-014-2794-2.
5. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013; 8(1): 136. doi:10.1007/s11657-013-0136-1.
6. Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Osteoporoza (online) 2019. Dostępny w internecie: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-osteoporoza>. Dostęp: 27.11.2021.
7. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am*. 2010; 48(3): 483–495. doi:10.1016/j.rcl.2010.02.014.
8. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kersch-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI J*. 2020; 19: 1017–1037. Published 2020 Jul 20. doi:10.17179/excli2020-2591.
9. Farr JN, Fraser DG, Wang H, et al. Identification of Senescent Cells in the Bone Microenvironment. *J Bone Miner Res*. 2016; 31(11): 1920–1929. doi:10.1002/jbmr.2892.
10. Tchekonia T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2013; 123(3): 966–972. doi:10.1172/JCI64098.
11. Skjold MK, Frost M, Abrahamsen B. Side effects of drugs for osteoporosis and metastatic bone disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85(6): 1063–1071. doi:10.1111/bcp.13759.
12. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T*. 2018; 43(2): 92–104.
13. Lindsay R, Krege JH, Marin F, Jin L, Stepan JJ. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int*. 2016; 27(8): 2395–2410. doi:10.1007/s00198-016-3534-6.
14. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019; 393(10169): 364–376. doi:10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
15. Wang YK, Qin SQ, Ma T, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(21): e6970. doi:10.1097/MD.0000000000006970.
16. Fan G, Zhao Q, Lu P, et al. Comparison between teriparatide and bisphosphonates for improving bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(15): e18964. doi:10.1097/MD.00000000000018964.
17. Sleeman A, Clements JN. Abaloparatide: A new pharmacological option for osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2019; 76(3): 130–135. doi:10.1093/ajhp/zxy022.
18. Reginster J-, Bianic F, Campbell R, Martin M, Williams SA, Fitzpatrick LA. Abaloparatide for risk reduction of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2019; 30(7): 1465–1473. doi:10.1007/s00198-019-04947-2/.

19. Reginster JY, Brandi ML, Cannata-Andía J, et al. The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2015; 26(6): 1667–1671. doi:10.1007/s00198-015-3109-y.
20. Yang L, Kang N, Yang JC, et al. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(6): 2640–2668. doi:10.26355/eurrev_201903_17414/.
21. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2016 Aug; 27(8): 2643–2646]. *Osteoporos Int*. 2016; 27(1): 367–376. doi:10.1007/s00198-015-3386-5.
22. Paschalis EP, Gamsjaeger S, Hassler N, et al. Vitamin D and calcium supplementation for three years in postmenopausal osteoporosis significantly alters bone mineral and organic matrix quality. *Bone* 2017; 95: 41–46. doi:10.1016/j.bone.2016.11.002.
23. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful?. *Eur J Endocrinol*. 2018; 178(4): D13–D25. doi:10.1530/EJE-18-0113.
24. 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. doi:10.1007/s00198-007-0540-8.
25. Wang YK, Zhang YM, Qin SQ, et al. Effects of alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(42): e12691. doi:10.1097/MD.00000000000012691.
26. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis—where do we go from here?. *N Engl J Med*. 2012; 366(22): 2048–2051. doi:10.1056/NEJMp1202619.
27. Vannala V, Palaian S, Shankar PR. Therapeutic Dimensions of Bisphosphonates: A Clinical Update. *Int J Prev Med*. 2020; 11: 166. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_33_19.
28. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321–333. doi:10.1001/jama.288.3.321.
29. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1(1): CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5.
30. An KC. Selective Estrogen Receptor Modulators. *Asian Spine J*. 2016; 10(4): 787–791. doi:10.4184/asj.2016.10.4.787.
31. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(5): 1595–1622. doi:10.1210/jc.2019-00221.
32. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis [published correction appears in *Drugs Aging*. 2018 Mar 9]. *Drugs Aging*. 2018; 35(2):163–173. doi:10.1007/s40266-018-0525-7.
33. Elbers LPB, Raterman HG, Lems WF. Bone Mineral Density Loss and Fracture Risk After Discontinuation of Anti-osteoporotic Drug Treatment: A Narrative Review. *Drugs* 2021; 81(14): 1645–1655. doi:10.1007/s40265-021-01587-x.
34. Kocijan R, Klaushofer K, Misof BM. Osteoporosis Therapeutics 2020. *Handb Exp Pharmacol*. 2020; 262: 397–422. doi:10.1007/164_2020_373.
35. Houschyar KS, Tapking C, Borrelli MR, et al. Wnt Pathway in Bone Repair and Regeneration – What Do We Know So Far. *Front Cell Dev Biol*. 2019; 6: 170. doi:10.3389/fcell.2018.00170.
36. Bandeira L, Lewiecki EM, Bilezikian JP. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17(2): 255–263. doi:10.1080/14712598.2017.1280455.
37. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1532–1543.
38. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR): Evenity (online) 2019. Dostępny w internecie <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity#assessment-history-section>. Dostęp 27.11.2021.
39. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Evenity (online) 2019. Dostępny w internecie https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761062s000lbl.pdf. Dostęp 27.11.2021.
40. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377(9773): 1276–1287. doi:10.1016/S0140-6736(10)62349-5.