

# BISFOSFONIANY – NADZIEJA NA SKUTECZNE LECZENIE OSTEOPOROZY W WIEKU ROZWOJOWYM

## BISPHOSPHONATES – FUTURE PROSPECTS FOR EFFECTIVE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN THE DEVELOPMENTAL AGE

**Elżbieta Loba-Jakubowska**

Klinika Propedeutyki Pediatrii Instytutu Pediatrii UM w Łodzi

**Streszczenie:** Bisfosfoniany są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu osteoporozy u dorosłych pacjentów. W ostatnich latach podjęto także próby zastosowania tych leków u dzieci we wrodzonej łamliwości kości, w ciężkich postaciach idiopatycznej osteoporozy młodzieńczej oraz w osteoporozie posteroioidowej. Bisfosfoniany hamują resorpcję kości i zwalniają tempo przemian metabolicznych w kośćcu także w wieku rozwojowym. Leczenie analogami pirofosforanu korzystnie wpływa na wzrost gęstości mineralnej kości, zmniejszenie dolegliwości bólowych i ograniczenie liczby złamań, zwiększa aktywność ruchową, a poprzez to poprawia jakość życia przewlekle chorych dzieci bez znaczących objawów niepożądanych.  
**Słowa kluczowe:** bisfosfoniany, osteoporoza, dzieci

**Abstract:** Bisphosphonates (osteoclast inhibitors) are currently used for osteoporosis treatment in adult patients. In recent years these drugs have been used to treat children with osteogenesis imperfecta, severe juvenile idiopathic osteoporosis and secondary osteoporosis caused by long-term glucocorticoid treatment.

*In this paper we report that bisphosphonates suppress bone resorption and reduce bone turnover in the developmental age also. Bisphosphonates treatment in children is an effective therapeutic modality to increase bone density, decrease fracture rate and bone pain, increase mobility and quality of life without significant side effects.*

**Key words:** bisphosphonates, osteoporosis, children

Bisfosfoniany są analogami nieorganicznego pirofosforanu, w których wiązanie dwóch atomów fosforu poprzez atom tlenu zostało zastąpione atomem węgla. Dzięki temu mają one wysokie powinowactwo do kryształów hydroksyapatytu, a charakter wiązania zapewnia im oporność na degradację enzymatyczną. Są odporne na działanie fosfataz obecnych w ustroju i nie podlegają biodegradacji. Z podanego doustnie leku wchłania się od 1 do 10%, z tego około 60% wbudowywane jest do minerału kości, pozostałe zaś 40% jest wydalane przez nerki (1). Organizm szczególnie słabo je przyswaja w obecności wapnia.

Pierwszym bisfosfonianem uzyskanym na drodze syntezy chemicznej był etidronian, co opisano już w 1897 roku (2). Obecnie istnieje możliwość zsyntetyzowania wielu takich związków poprzez przyłączenie do atomu węgla łańcucha bocznego zawierającego atom azotu (pamidronian,

alendronian, rezidronian), chloru (klodronian, tiludronian) lub siarki (tiludronian), co zmienia ich właściwości farmakologiczne decydujące o stopniu zahamowania zarówno tworzenia jak i resorpcji kości (3). Struktura łańcucha bocznego jest również odpowiedzialna za objawy niepożądane przy stosowaniu tych związków.

Bisfosfoniany są określane jako leki antyresorpcyjne, ponieważ łącząc się trwale ze zmineralizowaną powierzchnią kości silnie hamują aktywność osteoklastów (odpowiedzialnych za resorpcję tkanki kostnej), skracają czas ich życia oraz przyspieszają apoptozę tych komórek. Biochemiczny mechanizm polega na hamowaniu prenylacji białek i blokowaniu szlaku przemian mewalonianu w cholesterol w komórkach kości (bisfosfoniany zawierające azot). Związki nie zawierające azotu są natomiast metabolizowane do toksycznych analogów ATP (1). Obecnie uważa się, że hamowanie

resorpcji tkanki kostnej odbywa się nie tylko bezpośrednio poprzez oddziaływanie na komórki kościogubne, ale też pośrednio poprzez osteoblasty. Pod wpływem bisfosfonianów osteoblasty hamują syntezę niektórych cytokin, te zaś mogą być przyczyną zahamowania rekrutacji prekursorów osteoklastów i ich fuzji w dojrzałe wielojądrowe komórki kościogubne (1). Poza tym uwalniany z komórek kościotwórczych pod wpływem bisfosfonianów czynnik o niskim ciężarze molekularnym hamuje aktywność dojrzałych osteoklastów i osteoklastogenezę. Leki te zwiększają także syntezę białek, kolagenu typu I oraz aktywność fosfatazy zasadowej i ilość wytworzonej tkanki kostnej. Hamują także apoptozę osteoblastów wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów (1). Ci sami autorzy piszą też o ich hamującym wpływie (*in vitro*) na wzrost i rozpuszczanie kryształów apatytu poprzez zmniejszenie wytrącania fosforanów wapnia z roztworów, blokowanie transformacji bezpostaciowych fosforanów wapnia do hydroksyapatytów oraz opóźnianie agregacji kryształów apatytowych do większych skupisk.

Wiek XX to coraz szersze zastosowanie tych leków w leczeniu schorzeń kostnych, przede wszystkim osteoporozy postmenopauzalnej i starczej (3, 4). Opisuje się, szczególnie u kobiet, zmniejszenie ilości złamań, poprawę jakości życia oraz wzrost gęstości mineralnej kości. Natomiast u pacjentów ze zmianami nowotworowymi w układzie kostnym bisfosfoniany stosowane są także w diagnostyce przerzutów oraz w celu zmniejszenia przewlekłych dolegliwości bólowych (1, 5).

Coraz częściej w ostatnich latach są one stosowane też u dzieci w leczeniu ciężkich postaci osteoporozy wieku rozwojowego oraz wrodzonej łamliwości kości (6, 7). W ostatnim okresie podjęto również próby zastosowania bisfosfonianów u dzieci z osteoporozą (OP) wtórną spowodowaną długotrwałym unieruchomieniem lub przewlekłą steroidoterapią oraz nadmiernym uwapnieniem tkanek miękkich.

Leczenie wrodzonej łamliwości kości jest szczególnie trudne. Genetycznie uwarunkowany defekt w syntezie kolagenu, manifestujący się klinicznie zwiększoną podatnością na złamania, wymaga przede wszystkim opieki ortopedycznej i rehabilitacyjnej (w późniejszym okresie). Zastosowanie pamidronianu, a u nielicznych pacjentów także alendronianu i clodronianu doprowadziło do znacznego zmniejszenia dolegliwości bólowych, poprawy jakości życia poprzez zwiększenie aktywności ruchowej, oraz zmniejszyło znacznie częstość złamań kości, leczonych dzieci (8, 9, 10). Obserwowano ponadto wzrost gęstości mineralnej oceniany metodą DEXA oraz zahamowanie resorpcji kości – zmniejszenie wydalania wapnia i hydroksyproliny z moczem. Preparaty pamidronianu były stosowane także u bardzo małych dzieci – poniżej 3 roku życia i uzyskano podobne korzystne efekty kliniczne (11). Wszyscy cytowani autorzy podkreślają, że terapia ta nie spowodowała u dzieci objawów niepożądanych. W piśmiennictwie można spotkać pojedyncze doniesienia o stosowaniu bisfosfonianów u dzieci w Polsce – przede wszystkim z wrodzoną łamliwością kości, ale także z osteoporozą wtórną spowodowaną długotrwałą kortykosteroidoterapią oraz z idiopatyczną osteoporozą młodzieńczą (12, 13). Dzięki zastosowaniu leków antyresorpcyjnych uzyskano nie tylko poprawę kliniczną, ale także znaczne zmniejszenie resorpcji kości ocenione na podstawie wydalania z moczem wapnia, pirydynoliny i dezoksyperydynolony oraz C-końcowego telopeptydu prokolagenu typu I (CrossLapsów).

W rzadko opisywanej idiopatycznej osteoporozie młodzieńczej, szczególnie postaci o ciężkim przebiegu ze złamaniami kręgow, inni autorzy także stosowali bisfosfoniany uzyskując dobre efekty terapeutyczne (14). Obserwowano zmniejszenie liczby złamań, wzrost gęstości mineralnej kości oraz zahamowanie procesów kościogubienia. Ocena sku-

teczności terapii w opisanych przypadkach nie jest jednoznaczna, ponieważ dotyczy pacjentów w, lub przed okresem pokwitania, kiedy to ma miejsce naturalny wzrost gęstości kości i samoistna poprawa kliniczna. Stosowanie bisfosfonianów u tych chorych po okresie pokwitania dało tylko nieznaczną poprawę BMD (14).

U dzieci analogi pirofosforanu bywają także stosowane w osteoporozie wtórnej towarzyszącej zaburzeniom endokryologicznym, chorobom tkanki łącznej czy wynikającej z unieruchomienia lub przewlekłej kortykosteroidoterapii (5, 15). Nieliczne prace dotyczą pacjentów z rzadkimi chorobami uwarunkowanymi genetycznie oraz dzieci z przerzutami nowotworowymi do kości (6, 16-19). Bisfosfoniany u tych pacjentów zmniejszają przede wszystkim dolegliwości bólowe, zwiększają masę kostną i zmniejszają nerkowe wydalanie wapnia.

Leczenie zaburzeń mineralizacji kości jest zawsze terapią skojarzoną – oprócz leków antyresorpcyjnych dzieciom podaje się preparaty wapnia i witaminy D, stosuje dietę bogatą wapniową oraz rehabilitację ruchową.

Wskazaniem do ich stosowania są też choroby przebiegające z nadmiernym uwapnieniem tkanek miękkich bez zaburzeń metabolizmu kostnego (*myositis ossificans*). W tych przypadkach wykorzystuje się przeciwny (do głównego działania) efekt hamowania wytrącania się fosforanów wapnia w tkankach.

W cytowanych pracach szczególną uwagę poświęcono efektom klinicznym wynikającym z zastosowania bisfosfonianów. Podkreśla się przede wszystkim ustąpienie dolegliwości bólowych u dzieci, zarówno z OP pierwotną, jak i wtórną, co wpływa na poprawę jakości życia i zwiększenie aktywności ruchowej chorych dzieci (8, 9, 12, 13). Dla części z nich jest to możliwość poruszania się choćby na wózku inwalidzkim, dla innych samodzielne siadanie i chodzenie (8, 11, 12). Obserwowane jest ponadto zwiększenie siły mięśniowej oraz zmniejszenie liczby złamań (10, 14). Uzyskana poprawa stanu klinicznego dzieci przyczynia się do zmniejszenia częstości hospitalizacji i konieczności objawowego leczenia ortopedycznego. U przewlekłe chorych dzieci, niezadko ze znacznymi deformacjami kostno-stawowymi i zahamowaniem wzrostu, zastosowanie bisfosfonianów, szczególnie przed okresem pokwitania, może prowadzić do zjawiska doganiania wzrastania; zmniejsza nieprawidłowości postawy ciała oraz dalsze zniekształcenia w obrębie narządów ruchu (14).

Dla wszystkich preparatów bisfosfonianów przyjmowanych doustnie są określone warunki bezpiecznego i pozbawionego działań niepożądanych - ich stosowania. Należy zawsze podawać je minimum 1 godz. przed posiłkiem (najlepiej na czczo) ze szklanką czystej (nie mineralnej) wody do popicia. Wymagany jest ponadto 2-godzinny odstęp między zażyciem lekiem a preparatami zawierającymi jony metali dwuwartościowych takich jak: wapń, żelazo, magnez. Ze względu na możliwość refluksu żołądkowo-przełykowego pacjent przez 30 min. od przyjęcia leku powinien być w pozycji pionowej, najlepiej „w ruchu”.

Bisfosfoniany w leczeniu u dzieci wydają się być bezpieczne nawet po długim okresie stosowania. Nie są jednak znane efekty odległe, jako że w pediatrii, leki te podawane są dopiero od niedawna i u niewielu pacjentów. Niepokój budzi przede wszystkim wpływ leków na wzrastający kościec (60% wchłoniętego preparatu jest deponowane w kościach), cytowane prace wskazują na normalny wzrost pacjentów w czasie leczenia bisfosfonianami, a nawet doganianie wzrostu u pacjentów otrzymujących leki antyresorpcyjne przed okresem pokwitania (14).

Do najczęstszych objawów niepożądanych spotykanych przy stosowaniu doustnym należą bóle brzucha, nudności, nieżyt błony śluzowej żołądka i przełyku (3). W przypadku ich podażży dożyłnej obserwuje się przejściowy wzrost tem-

peratury ciała (o więcej niż 1°C), podwyższenie leukocytozy i objawy grypopodobne (9, 14). Sporadycznie opisywana jest hipokalcemia (12).

W kościach natomiast można zaobserwować poszerzenie płytki wzrostowej i zwężenie strefy przynasadowej oraz rozrzedzenie struktury kostnej do osteomalacji włącznie, szczególnie w przypadku bisfosfonianów o słabym działaniu antyresorpcyjnym (etidronian).

W większości cytowanych prac bisfosfoniany stosowano jako leki „ostatniego rzutu” u dzieci z bardzo poważnymi zaburzeniami ze strony układu kostnego. Dlatego też należy pamiętać o konieczności starannego monitorowania zastosowanego leczenia, które obejmuje zarówno pomiary antropometryczne masy i wysokości ciała (co 6 miesięcy), badania densytometryczne (co 6-12 miesięcy), jak i ocenę go-

spodarki wapniowo-fosforanowej i wskaźników obrotu kostnego. W czasie podawania dożylnego - mierzenie temperatury ciała, ocena kalcemii, kalciurii i leukocytozy (9, 14). Badanie radiologiczne jest zwykle wykonywane 1 raz w roku u części dzieci wykonuje się biopsję kości (14, 18).

Aby ograniczyć możliwość wystąpienia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego wprowadzono u dorosłych pacjentów podawanie bisfosfonianów jeden raz w tygodniu (70 mg, zamiast 7 x 10 mg), co nie zmniejszyło korzystnego wpływu tych leków na stan kliniczny i gęstość mineralną kości badanych osób (3).

Wydaje się, że bisfosfoniany będą wkrótce coraz szerzej wprowadzane do leczenia osteoporozy u dzieci; stanowią nadzieję na skuteczne leczenie tej choroby i zapobieganie powikłaniom.

#### PIŚMIENNICTWO:

1. Dziedzic-Gocławska A, Kamiński A. Mechanizmy działania bisfosfonianów na komórki tkanki kostnej. *Terapia* 2001, 11 (113) 23-27.
2. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. New York, The Parthenon Publishing Group. 1997, 12-15.
3. Olszyński W. P. Bisfosfoniany – obecny stan wiedzy o ich efekcie klinicznym. *Terapia* 2001, 11 (113) 9-12.
4. Devogelaer J. P. Treatment of bone disease with bisphosphonates, excluding osteoporosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000, 12 (4), 331-335.
5. Glover D., Lipton A., Miller A. A., Browning S., Fram R. J., George S., Zelenakas K., Macerata R. S., Seaman J. J. Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose-seeking study. *Cancer* 1994, 74 (11), 2949-2955.
6. Kauffman R. P., Overton T. H., Shiflett M., Jennings J. C. Osteoporosis in children and adolescent girls: case report of idiopathic juvenile osteoporosis and review of the literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001, 56 (8), 492-504.
7. Zacharin M., Bateman J. Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta – lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002, 15 (2), 163-174.
8. Astrom E., Soderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr.* 1998, 87, 64-68.
9. Bembi B., Parma A., Bottega M., Ceschel S., Zanatta M., Martini C., Ciana G. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J. Pediatr.* 1997, 131 (4), 622-625.
10. Landsmeer-Beker E. A., Massa G. G., Maaswinkel-Mooy P. D., van de Kamp J. J. P., Papapoulos S. E. Treatment of osteogenesis imperfecta with bisphosphonate olpadrone (dimethylamino-hydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur. J. Pediatr.* 1997, 156, 792-794.
11. Plotkin H., Rauch F., Bishop N. J., Montpetit K., Ruck-Gibis J., Travers R., Glorieux F. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85 (5), 1846-1850.
12. Jelonek E., Olszaniecka M., Marowska J., Kobylińska M., Lebedowski M., Lorenc R. S. Wstępna ocena zastosowania pamidronianu u dzieci ze skrajnymi deformacjami kostnymi w przebiegu wrodzonej łamliwości kości. *Nowa Klin.* 2000, 7 (7), 737-740.
13. Chlebna-Sokół D., Loba-Jakubowska E., Rusińska A., Błaszczuk A. Diagnostyka i leczenie osteoporozy i osteopenii w wieku rozwojowym. Monografia. Łódź, Wyd. Anka, 2002, 75-89.
14. Brumsen C., Neveen A., Hamdy T., Papapoulos S. E. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. *Medicine* 1997, 76, 266-283.
15. Bianchi M. L., Cimaz R., Bardare M., Zulian F., Lepore L., Boncompagni A., Galbiati E., Corona F., Luisetto G., Giuntini D., Picco P., Brandi M. L., Falcini F. Efficacy and safety of alendronate for treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2000, 43 (9), 1960-1966.
16. Zacharin M., Cundy T. Osteoporosis pseudoglioma syndrome: treatment of spinal osteoporosis with intravenous bisphosphonates. *J. Pediatr.* 2000, 137 (3), 410-415.
17. Schmid I., Stachel D., Schon C., Bauer M., Haas R. J. Pamidronate and calcitonin as therapy of acute cancer-related hypercalcemia in children. *Klin. Pediatr.* 2001, 213 (1), 30-34.
18. Zacharin M., O'Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *J. Pediatr.* 2000, 9, 403-409.
19. Samuel R., Katz K., Papapoulos S. E., Yosipovitch Z., Zaizov R., Liberman U. A. Aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) treatment improves the clinical skeletal manifestations of Gaucher's disease. *Pediatrics* 1994, 94 (3), 385-389.

Adres do korespondencji:

Dr. n. med. Elżbieta Loba-Jakubowska  
Klinika Propedeutyki Pediatrii UM  
ul. Sporna 36/50  
91-738 Łódź  
tel./fax (42) 656 78 00

