

## **Alendronian, ryzedronian i ibandronian w leczeniu osteoporozy**

### ***Alendronate, risedronate, ibandronate – treatment of osteoporosis***

**Katarzyna Wozuk<sup>1</sup>, Barbara Lisowska<sup>2</sup>, Agnieszka Prusinowska<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Reumatologii, Instytut Reumatologii, Warszawa

<sup>2</sup>Barbara Lisowska, Zakład Anestezjologii, Instytut Reumatologii, Warszawa

<sup>3</sup>Katedra Rehabilitacji, Akademia Wychowania Fizycznego, Warszawa

<sup>4</sup>Klinika Rehabilitacji Reumatologicznej, Instytut Reumatologii, Warszawa

### **Streszczenie**

Osteoporoza i jej konsekwencja, czyli zwiększone ryzyko złamań, to ciągle nierozwiązany problem, szczególnie nasilony w starszych grupach wiekowych. Stosowane od wielu lat bisfosfoniany uważane są obecnie za „złoty środek” profilaktyki i leczenia osteoporozy. Świadczą o tym liczne badania kliniczne, oceniające alendronian, ryzedronian i ibandronian. Mimo że związki te należą do grupy bisfosfonianów, różnice pomiędzy nimi mogą stać się problematycznym wyborem, a ten winien być rozpatrywany indywidualnie, w zależności od pacjenta. *Geriatrics 2012; 6: 1-10.*

*Słowa kluczowe: alendronian, ryzedronian, ibandronian, badania kliniczne*

### **Abstract**

Osteoporosis and its increased risk of fracture is still an unsolved problem, especially in the elders. Bisphosphonate prescribed from years, seem to be „the golden mean” of osteoporotic treatment. The clinical trials of alendronate, risedronate and ibandronate are those to show it up. Even though all these medicaments belong to bisphosphonate, the differences among them can be problematic in making choice. So, should be considered individually according to individual patient. *Geriatrics 2012; 6: 1-10.*

*Keywords: alendronate, risedronate, ibandronate, clinical trials*

Osteoporoza według WHO definiowana jest jako uogólniona choroba szkieletu, polegająca na zmniejszeniu gęstości mineralnej kości oraz zmianie ich mikroarchitektury, co w konsekwencji przyczynia się do ich zwiększonego ryzyka złamań [1].

Postać pierwotna (bez uchwytne go czynnika przyczynowego) rozwija się zwykle u kobiet po menopauzie, u mężczyzn w podeszłym wieku. Postać wtórna natomiast może być skutkiem różnych stanów patologicznych lub przyjmowania niektórych leków. Statystyki mówią, że w Polsce, u kobiet w przedziale wiekowym 45-54 r.ż. ok. 7% ma osteoporozę, w wieku 65-74 r.ż. ok. 25%, a w 75-84 r.ż. ok. 50% [2].

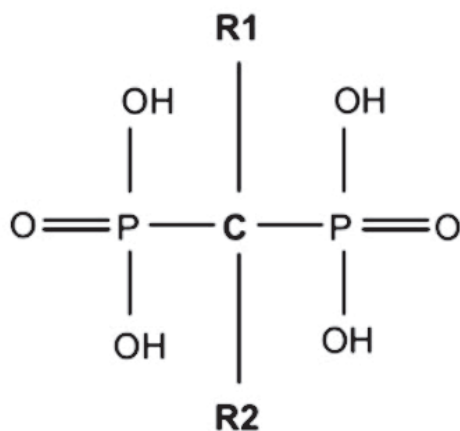
W poniższym artykule postaramy się wykazać jak różnice farmakologiczne pomiędzy poszczególnymi bisfosfonianami przekładają się na ich efektywność i biodostępność oraz czy te różnice przekładają się na codzienną praktykę i doświadczenie kliniczne.

Omówimy również wyniki badań klinicznych z udziałem alendronianu, ryzedronianu i ibandronianu oraz różnice w bezpieczeństwie stosowania poszczególnych bisfosfonianów, które w dużej mierze warunkują preferencje i długotrwałość ich stosowania przez pacjentów.

## Budowa cząsteczki i mechanizm działania bisfosfonianów

Bisfosfoniany są obecnie najczęściej stosowanymi lekami przeciwosteoporotycznymi, należącymi do grupy leków antykatabolicznych. Uważane są za „złoty standard” leczenia przeciwzłamaniowego.

Są one pochodnymi kwasu pirofosforowego, w których to w miejscu atomu tlenu (P-O-P) znajduje się atom węgla (P-C-P) (rycina 1). Skutkuje to dużym powinowactwem do wapnia i szybkim wiązaniem się z elementami macierzy kostnej.



Rycina 1. Chemiczna struktura bisfosfonianów (wg R. Rizzoli)

R1- grupa hydroksylowa, wzmacnia wiązanie się z wapniem w kości

C – cząsteczka węgla, wzmacnia chemiczną stabilność

R2 – określa właściwości antyresorpcyjne, różni się pomiędzy poszczególnymi bisfosfonianami

Szkielet P-C-P warunkuje siłę powinowactwa do hydroksyapatytów i wspomaga uzyskiwanie efektu hamującego metabolizm kostny [3]. Wymiana jednej lub obu grup fosforanowych zmienia powinowactwo do hydroksyapatytów i właściwości biochemiczne poszczególnych bisfosfonianów. Tak więc różnice w powinowactwie do elementów mineralnych kośćca, biodostępność i właściwości antyresorpcyjne uwarunkowane są różnicami w budowie cząsteczki poszczególnych bisfosfonianów.

Bisfosfoniany dzielą się na dwie grupy, w zależności od tego czy posiadają w swym składzie cząsteczkę azotu, czy też nie (w łańcuchu R2). Do pierwszej, niezawierającej cząsteczki azotu, należą etydronian i klo-dronian, do drugiej – zawierającej azot: pamidronian,

alendronian, ibandronian, ryzedronian i zolendronian. W tej drugiej grupie, poszczególne związki bisfosfonianów różnią się swą mocą i siłą działania antyresorpcyjnego, w zależności od budowy chemicznej łańcucha R2. Jeśli przyjmiemy, że etydronian (bez cząsteczki azotu) ma moc-1, to właściwości antyresorpcyjne poszczególnych związków przedstawiają się w sposób następujący [4]:

Klodronian – 10 x większe

Pamidronian – 100 x

Alendronian – > 100 – < 1000 x

Ibandronian – > 1000 – < 10000 x

Ryzedronian – > 1000 – < 10000 x

Zolendronian – > 10000 x

Działają one poprzez dwa mechanizmy.

Pierwszy to działanie bezpośrednie na osteoklasty, polegające na zaburzeniu ich funkcji w konsekwencji doprowadzające do apoptozy. Odbywa się to przez hamowanie jednego z enzymów szlaku kwasu mewalowego (syntazy pirofosforanu farnezylu), co prowadzi do zahamowania produkcji wielu molekuł niezbędnych do funkcjonowania komórki (m.in. Ras, Rho, Rab i innych) [5].

Drugi mechanizm działania polega na wiązaniu się bisfosfonianów z hydroksyapatytami w kompleksy niepoddające się hydrolizie, co skutkuje hamowaniem nadmiernej resorpcji wywołanej przez osteoklasty.

Na ocenę poszczególnych bisfosfonianów składa się również ich biodostępność, oceniana ilością wydalonego z moczem leku. Aby ocenić ten parametr podawano pacjentom jednorazowe dawki dożylnie poszczególnych bisfosfonianów, mierząc ilość wydalonego leku w próbce z dobowej zbiórki moczu [6].

Oceniano grupę bisfosfonianów zawierających azot, a obserwowana różnica między dawką dostarczoną a wydaloną była tą, zatrzymywaną przez kości szkieletu. Okazało się, że ryzedronian jest najmniej przyswajalnym związkiem (65% wydalonego leku z moczem) [7], następnie ibandronian – 50-60% [8], alendronian – 44% [9] i zolendronian – 38% [10].

Niestety, wszystkie leki tej grupy są bardzo słabo absorbowane z przewodu pokarmowego. Wykazano, że tylko < 1% dawki leku podawanego doustnie (np. alendronian, ryzedronian) zostaje wchłonięta w przewodzie pokarmowym, niezależnie od wielkości podanej dawki [11]. Aby poprawić wchłanianie leku zaleca

się pacjentom przyjmowanie go na czczo, popijając szklanką wody niegazowanej zachowując co najmniej 30-minutowy odstęp do pierwszego posiłku.

W przypadku ibandronianu zaleca się nawet 1-godzinne powstrzymanie się od jedzenia i picia po zażyciu tabletki. Tanko LB i wsp. wykazali, że dłuższy, tj. 60-minutowy, a nie 30-minutowy post po przyjęciu tabletki ibandronianu przekładał się na lepszą przyswajalność leku, co skutkowało większym przyrostem BMD (Body Mass Density – gęstość masy kostnej, oznaczanej metodą DXA – dual emission X-ray absorptiometry) w okresie 48-tygodniowej obserwacji [12].

Biorąc pod uwagę powyższe, postaci dożyłne bisfosfonianów stają się alternatywą dla tych, którzy źle tolerują doustną formę leku, czy to przez trudności w zachowaniu koniecznego okresu postu po przyjęciu tabletki, czy ze względu na skutki uboczne ze strony przewodu pokarmowego, o czym poniżej.

W 2011 roku, dzięki pracy grupy ekspertów, przedstawicieli medycznych towarzystw naukowych oraz zespołu konsultantów krajowych, ukazała się aktualizacja zaleceń postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie z 2007 r. [13]. Podstawą do podjęcia decyzji dotyczących diagnostyki i leczenia jest rozpoznanie choroby, zagrożenia złamaniami i wskazania rejestracyjne leków. Pomocne w tym staje się oszacowanie 10-letniego ryzyka złamań na podstawie wieku i gęstości kości. I tak:

- ryzyko duże > 20%,
- ryzyko średnie 10-20%,
- ryzyko małe < 10%.

Z kolei narzędziem pomocnym w oszacowaniu zagrożeń złamaniami może być FRAX (WHO Fracture Risk Assessment). Są to tabele analizujące obecność czynników ryzyka, jak: wiek, płeć, przebyte złamanie niskoenergetyczne, BMI (Body Mass Index – wskaźnik masy ciała), złamanie osteoporotyczne bliższego końca kości udowej u rodziców, aktualne palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, leczenie gks, obecność reumatoidalnego zapalenia stawów, osteoporozy wtórnej, i wyliczające ryzyko złamania. W 2011 została wprowadzona polska wersja FRAX [14]. Istnieją jednak wątpliwości czy jest ona oparta na wiarygodnych danych epidemiologicznych. Wydaje się, iż wprowadzenie centralnego rejestru złamań osteoporotycznych

mogłoby pomóc rozwiązać te wątpliwości. Obecnie ta rodzima wersja jest pomocna w ocenie ryzyka złamań w naszym społeczeństwie.

Zgodnie z tym założeniem, w dokumencie aktualizującym zalecenia czytamy:

*Zalecenie nr 3. Kryteria zastosowania interwencji farmakologicznej w osteoporozie.*

*Zastosowanie leczenia farmakologicznego osteoporozy zaleca się u osób:*

- 1) z dużym (> 20%) ryzykiem złamań w ciągu 10 lat stwierdzonym na podstawie kompleksowej analizy czynników ryzyka
- 2) po złamaniu osteoporotycznym [13].

Badania kliniczne podają, że ogólnie ta grupa leków zmniejsza o 40-50% ryzyko złamań kręgow i o 20-40% ryzyko złamań pozakręgowych [6]. Uszczegóławiając, przedstawimy dane kilku prób klinicznych, których przedmiotem oceny były poszczególne bisfosfoniany.

#### ▪ Alendronian

Badanie FIT (the Fracture Intervention Trial) składało się z 2 kontrolowanych placebo ramion. Pierwsze ramię FIT-1 (Vertebral Deformity Study) rekrutowało kobiety w okresie pomenopauzalnym (n = 2023) z obecnym co najmniej 1 dokonany złamaniem kręgu i miało na celu udowodnienie tezy, że alendronian redukuje ryzyko kolejnych złamań kręgow w obserwacji 3-letniej. Wykazano w ten sposób 32% zmniejszenie incydentów kolejnych złamań kręgow w porównaniu z 6,5% w grupie placebo. Drugie ramię FIT-2 (Clinical Fracture Study) obejmowało grupę 4434 kobiet bez złamań kręgow i miało udowodnić tezę, że alendronian zmniejsza ilość wszystkich incydentów złamań, zarówno kręgowych, jak i pozakręgowych, w okresie 4 lat obserwacji. Badanie ostatecznie wykazało 25% redukcję nowych incydentów wszystkich rodzajów złamań w porównaniu z 4% rocznie nowych złamań w grupie kontrolowanej placebo. W obu przypadkach alendronian podawano raz na dobę doustnie, w dawkach 5 mg, po 2 latach 10 mg [15].

Kolejne badanie, FLEX (the FIT Long-Term Extension trial) było programem kontynuującym ocenę populacji kobiet uczestniczących w FIT1 i FIT2. Trwało 5 lat, było randomizowane, kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą. Oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność doustnego alendronianu (5 lub 10 mg/dobę) poprzez ocenę gęstości mineralnej kości i biochemiczne markery obrotu

kostnego. Ostatecznie wykazano, że długotrwałe stosowanie alendronianu wiąże się ze zmniejszeniem obrotu kostnego i wzrostem gęstości kości, a jego efekt, nawet po odstawieniu, utrzymuje się przez lata (obserwacja 5-letnia). RR 1,33 (95% CI 0.12 do 14.67) [15].

W innych badaniach obserwacyjnych stwierdzono, że alendronian obniża tempo przebudowy tkanki kostnej o około 60% [16] i zachowuje istniejącą architekturę kości, ale nie stwierdzono, aby poprawiał lub przywracał integralność architektoniczną kości [17].

#### ▪ Ryzedronian

Badanie REAL (The RisedronatE and ALendronate) miało wykazać czy alendronian i ryzedronian równie skutecznie redukują liczbę złamań pozakręgowych [18]. Celem badania była ocena częstości złamań biodra i innych pozakręgowych złamań u kobiet w czasie 1 roku od rozpoczęcia leczenia powyższymi preparatami bisfosfonianów. Badanie skonstruowano tak, aby odzwierciedlić praktykę kliniczną i ukazać rzeczywisty punkt końcowy, tj. wykazać redukcję złamań na dużej liczbie grupie. Obserwacja objęła lata 2002-2004. Badaniem objęto dwie grupy kobiet powyżej 65 r.ż. Jedną składała się z 12250 kobiet, które przyjmowały ryzedronian w dawce 35 mg na tydzień, doustnie. Druga grupa – 21615 kobiet otrzymywała alendronian w dawce 70 mg na tydzień, również doustnie. Do utworzenia tak dużych grup wykorzystano dane z pracowniczych programów zdrowotnych oraz planu zdrowotnego Ingenix (amerykańska baza danych systemu ubezpieczeniowego) [19]. Wykluczono osoby z chorobą nowotworową, chorobą Pageta, oraz stosowanie co najmniej 1 dawki bisfosfonianu w czasie 6 miesięcy poprzedzających badanie. Punktami końcowymi były: wystąpienie złamania, upływ 12 miesięcy od pierwszej dawki leku, zakończenie programu zdrowotnego, zmiany jednego bisfosfonianu na drugi i istotnie dłuższej przerwy w leczeniu (ocenianej na podstawie dat wykupu recept). W okresie obserwacyjnym w obu badanych grupach zanotowano 109 złamań biodra i 507 złamań pozakręgowych (miednicy -15%, biodra – 21%, kończyny dolnej poza biodrem – 17%, nadgarstka – 30%, ramienia – 14%, obojczyka – 3%). Porównano obie grupy pod względem różnic demograficznych i występowania czynników ryzyka złamań oraz oceniono częstość złamań w okresach pierwszych 6 miesięcy i do 12 miesięcy od czasu włączenia leczenia. W grupie 109 kobiet, u których doszło do złamania biodra były to złamania przezkrętarzowe – 46%, prze-

zszytkowe – 28%, o niesprecyzowanej dokładnie lokalizacji – 20% oraz krętarzowe lub podkrętarzowe – 6%. W pierwszych 3 miesiącach leczenia bisfosfonianami nie stwierdzono różnic w częstości złamań pomiędzy obydwoma grupami. Natomiast po 6 miesiącach, w grupie leczonej ryzedronianem zanotowano istotnie rzadziej, bo o 19% mniej, złamań pozakręgowych ( $p = 0,05$ ; 95% CI 0-35%) oraz istotnie rzadziej – o 46% mniej – złamań biodra ( $p = 0,02$ ; 95% CI 9-68%). W ocenie po 12 miesiącach terapii bisfosfonianami w grupie przyjmującej ryzedronian w porównaniu do grupy przyjmującej alendronian było o 18% ( $p = 0,03$ ) mniej złamań pozakręgowych i o 43% mniej złamań biodra ( $p = 0,01$ ). Z punktu widzenia zarówno postępowania klinicznego, jak i farmakoekonomicznego jest ważne, że po rozpoczęciu leczenia 35 mg ryzedronianu dawkowanego 1 x tydzień można uzyskać istotną redukcję złamań pozakręgowych już po 3-6 miesiącach terapii. Obserwacje te dają więc pewną przewagę farmakoekonomiczną ryzedronianu nad alendronianem w pierwszym roku terapii bisfosfonianami [19].

Subanalizy starszych populacji w wielu badaniach klinicznych pokazują, że osoby w wieku 70-79 lat odnoszą największe korzyści z przyjmowania ryzedronianu (RR 8,4%;  $p < 0,001$ ), jeśli chodzi o redukcję złamań kręgowych [20].

#### ▪ Ibandronian

Biorąc pod uwagę potencjał antyresorpcyjny, ibandronian to lek najnowszej – 3 generacji. W porównaniu z alendronianem, tak szeroko stosowanymi na rynku, ma on dużo silniejsze działanie. Jego skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w kilku dużych badaniach klinicznych. W 2004 r. przedstawiono wyniki badania BONE (Oral iBandronane Osteoporosis vertebral fracture trial In North America and Europe) [21]. Objęto nim, i poddano 3-letniej obserwacji, grupę 2946 kobiet z osteoporozą, z BMD w przedziale od -5 do -2SD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, co najmniej 5 lat po menopauzie oraz z przynajmniej jednym złamaniem kręgu w odcinku Th4-L4. Pacjentki podzielono na 3 grupy. Jedną z nich otrzymywała placebo, druga 2,5 mg/dobę, a trzecia 20 mg ibandronianu co drugi dzień. Po 3 latach obserwacji częstość nowych złamań kręgowych uległa znacznemu obniżeniu w grupach przyjmujących lek, tj. 4,7% w grupie stosującej codzienną dawkę leku i 4,9% w grupie stosującej lek co drugi dzień, w porównaniu do 9,6% w grupie kontrolowanej placebo. Tym samym wykazano redukcję względnego

ryzyka (RR – relative risk) nowych złamań kręgow o 62% i 50% w grupie przyjmującej codziennie i co drugi dzień badany lek. W trakcie okresu obserwacji wykazano dobrą tolerancję leku, a analiza post-hoc badania wykazała również, że codzienne przyjmowanie leku zmniejsza ryzyko złamań pozakręgowych o 69% w podgrupie pacjentów podwyższonego ryzyka (BMD szyjki kości udowej T-score  $\leq$  -3).

Drugim dużym badaniem było badanie MOBILE (Monthly Oral iBandronate In LadiEs) [22]. Było to 2-letnie, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą badanie na grupie 1609 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, którym podawano doustnie ibandronian w różnych dawkach: 2,5 mg/dobę, 50 mg/mies., 100 mg/mies. lub 150 mg/mies. Po 2 latach leczenia wykazano zbliżone efekty terapii ibandronianem raz dziennie (2,5 mg) w porównaniu z podawaniem raz w miesiącu (50 mg, 100 mg) oraz istotnie korzystniejsze efekty przy zastosowaniu dawki 150 mg w zakresie zwiększenia BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego – wzrost odpowiednio o 5%, 5,3%, 5,6% oraz 6,6% [23]. Ponadto udowodniono istotny statystycznie przyrost BMD w obrębie całego biodra, szyjki kości udowej oraz krętarza we wszystkich grupach, z najkorzystniejszym efektem przy zastosowaniu leku w dawce 150 mg/miesiąc [22].

W 2009 r. ukazało się badanie VIBE (eValuation of iBandronate Efficacy), porównujące częstość złamań u pacjentek leczonych ibandronianem (n = 7345) podawanym doustnie raz w miesiącu a alendronianem i ryzedronianem (n = 56837) podawanymi doustnie raz w tygodniu. Odsetek nowych złamań po 12 miesiącach wynosił < 2%, a ryzyko złamań bliższej nasady kości udowej, złamań pozakręgowych i wszystkich złamań klinicznych nie różniło się istotnie pomiędzy grupą kobiet otrzymujących ibandronian raz w miesiącu, a tych otrzymujących alendronian lub ryzedronian raz w tygodniu. Natomiast w grupie pacjentek leczonych ibandronianem raz w miesiącu, stwierdzono znamienne statystycznie niższe ryzyko złamań kręgow niż u pacjentek przyjmujących inne bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian) raz w tygodniu [23].

Przewagą ibandronianu (oprócz zolendronianu) nad poprzednimi bisfosfonianami jest to, że posiada on zarejestrowaną formę doustną, a badanie DIVA (A Study of Different Regimens of Intravenous Administration of Bonviva (Ibandronate) in Women With Post-Menopausal Osteoporosis) skutecznie przyczyniło się do tego faktu. Badaniu temu poddano

grupę 1395 kobiet w wieku 55-80 lat, co najmniej 5 lat po menopauzie, z osteoporozą stwierdzoną na podstawie T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w zakresie: -2,5-(-)5SD. Utworzono trzy grupy pacjentek. Jedną grupą otrzymywała doustnie 2,5 mg /dobę, druga – 2 mg/2 mies. dożylnie; trzecia – 3 mg/3 mies. dożylnie ibandronianu. Wszystkie badane kobiety otrzymywały też suplementację wapnia – 500 mg oraz wit. D3 – 400 j/dobę. Po 2 latach obserwacji forma doustna wykazała nieco wyższą efektywność w leczeniu osteoporozy. BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wzrosła o 6,4 % w grupie leczonej doustnie ibandronianem w dawce 3 mg/3 mies., o 6,3% w grupie z dawką 2 mg/2 mies. dożylnie oraz o 4,8% w grupie przyjmującej doustnie 2,5 mg/dz., przy czym efekt terapii doustnej był znamienny (p < 0,001). Analogiczne wyniki uzyskano porównując BMD w biodrze i krętarzu kości udowej, natomiast nie stwierdzono znaczących różnic BMD w obrębie szyjki kości udowej [24].

Ponadto meta-analiza powyższych badań (BONE, MOBILE, DIVA) wykazała efektywność przeciwlamaniową zarówno formy doustnej w dawce 150 mg/mies., jak i doustnej w dawkach 2 mg/2 mies. oraz 3 mg/3 mies. [23]. U pacjentek biorących udział w badaniach z wymienionymi postaciami leku wykazano prawie 30% spadek ryzyka złamań pozakręgowych oraz wszystkich złamań objawowych po 2 latach obserwacji [25].

Wyniki badań klinicznych oraz opinie ekspertów pokazują, że zarówno alendronian, ryzedronian, jak i ibandronian zmniejszają ryzyko wystąpienia złamań kręgowych i pozakręgowych u osób z osteoporozą pomenopauzalną, jednakże istnieją różnice pomiędzy tymi bisfosfonianami.

Organizacje WHO (World Health Organisation), ECCEO/IOF (European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis/International Osteoporosis Foundation) stoją na stanowisku, że doustne alendronian (10 mg/dzień lub 70 mg/tydzień) i ryzedronian (5 mg/dzień lub 35 mg/tydzień) w sposób porównywalny zmniejszają ryzyko złamań osteoporycznych, zarówno kręgowych, jak i pozakręgowych. Stanowisko polskich ekspertów jest podobne, zwracają oni uwagę dodatkowo na fakt, że nie potwierdzono skuteczności ryzedronianu u kobiet z klinicznymi czynnikami ryzyka innymi niż mała BMD. Oba bisfosfoniany można stosować zarówno codziennie (co wiąże się z gorszą przestrzegalnością zaleceń

przez pacjentów), jak i co tydzień. Badania kliniczne dowodzą ponadto, że skuteczność przeciwłamaniowa w przypadku bliższego odcinka kości udowej jest większa dla alendronianu niż ryzedronianu [6], czemu przeczy badanie REAL, udowadniające niższą ilość złamań pozakręgowych, w tym BKKU (bliższy koniec kości udowej) po terapii ryzedronianem w porównaniu z alendronianem. Dodatkowo w Polsce oba leki są zarejestrowane do leczenia osteoporozy u mężczyzn, a ryzedronian (tabl. 35 mg) również w przebiegu osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami.

Z kolei skuteczność przeciwłamaniowa ibandronianu (tabl. 150 mg/miesiąc lub 3 mg/3 mies. i.v.) w przypadku kręgow jest podobna do innych bisfosfonianów, lub wyższa (badanie VIBE). Dodatkowo też, możliwość przyjmowania leku w schemacie dawki 1 x miesiąc daje przewagę nad postaciami o większej częstotliwości stosowania. Wykazano to wynikami badań preferencji: BALTO I i II (Bonviva Alendronate Trial i Osteoporosis) [26], PERSIST (PERsistence Study of Ibandronate verSus alendronaTe) [27], CURRENT [28,29], oraz PRIOR [30], że pacjenci wolą leczenie ibandronianem w dawce 150 mg/miesiąc niż alendronianem, który musi być stosowany częściej, tj. 1 x tydzień. Skutkuje to lepszym przestrzeganiem zaleceń [24].

Ciekawą obserwację zaprezentowali Cotte i wsp., którzy to oceniali ciągłość 12-miesięcznej terapii bisfosfonianami stosowanymi 1 x tydzień i 1 x miesiąc. Okazało się, że po tym okresie 47,5% pacjentów nadal przyjmowało lek 1 x miesiąc, podczas gdy w grupie osób przyjmujących lek 1 x tydzień ten odsetek był niższy – 30,4% [31].

### **Powikłania leczenia bisfosfonianami**

Obserwacje kliniczne potwierdzają obecność powikłań po stosowaniu leków z całej grupy bisfosfonianów. Do najczęściej występujących należy zła tolerancja ze strony przewodu pokarmowego. Objawy, z jakimi pacjent może mieć do czynienia po przyjęciu doustnym leku to: nudności, bóle brzucha, biegunka, nasilenie się choroby refluksowej lub pojawienie się jej de novo, dyspepsja, zapalenie przełyku, rzadziej wymioty, owrzodzenie przełyku, żołądka lub dwunastnicy. Wszystkie te objawy notowano po stosowaniu doustnym alendronianu, ryzedronianu i ibandronianu [32-34]. Aczkolwiek, w przeprowadzonej w 2009 r. obserwacji na grupie 8608 kobiet stwierdzono, że przyjmowanie 1 x miesiąc doustnie

ibandronianu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego niż przyjmowanie alendronianu lub ryzedronianu 1 x tydzień (0,52% vs 0,81%) [35]. Tłumaczyć to może fakt, że u podłoża dolegliwości leży miejscowe drażnienie śluzówki górnego odcinka przewodu pokarmowego przez tabletki bisfosfonianów. Powyższe objawy mogą pojawić się również po stosowaniu pozajelitowym leków tej grupy (dożylna postać ibandronianu), ale częstotliwość ich występowania jest porównywalna z objawami obecnymi po podaniu placebo [8]. Nie bez powodu istnieją więc ściśle zalecenia przyjmowania doustnego leków tej grupy, a więc na czczo, popijając szklanką wody, pozostając w pozycji siedzącej lub stojącej przez najbliższe 30 min (alendronian, ryzedronian), lub 60 min (ibandronian) po zażyciu leku. Postępowanie takie zmniejsza ryzyko wystąpienia dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, a nieprzestrzeganie tych zaleceń wiąże się ze zwiększonym występowaniem dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego nawet u co 10-tej osoby przyjmującej bisfosfoniany [36]. Aczkolwiek wyniki krótkoterminowych, kontrolowanych, endoskopowych prób są niejednoznaczne. Badania Thomsona, w którym uczestniczyło 635 zdrowych kobiet w wieku pomenopauzalnym, nie wykazywały, aby ryzedronian powodował uszkodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, a w porównaniu z alendronianem wywoływał statystycznie mniej działań niepożądanych w całym przewodzie pokarmowym [37]. Również Taggart H. i wsp., analizując 9 wieloośrodkowych badań z randomizacją, w których uczestniczyli chorzy ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, wykazali większe bezpieczeństwo działania ryzedronianu w porównaniu z alendronianem [38]. Jednakże długoterminowe badanie z alendronianem (FIT) nie potwierdziło niekorzystnego działania leku na śluzówkę przewodu pokarmowego. W badaniu tym wykluczono jednak osoby o podwyższonym ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych dolegliwości jest odmienne w różnych grupach wiekowych i w przypadku istnienia chorób dodatkowych. Pacjenci starsi, którzy często przyjmują również niesteroidowe leki p-zapalne lub kardioprotekcyjne dawki aspiryny (75 mg/dobę) są grupą szczególnie narażoną na wystąpienie powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Z kolei stosowanie form dożylnych leków tej grupy niesie z sobą ryzyko wystąpienia reakcji ostrej fazy. Obserwowano objawy grypopodobne, bóle stawów, mięśni, stany podgorączkowe, gorączkę i bóle głowy po dożylnych wstrzyknięciach bisfosfonianów. U podstawy tych objawów może leżeć pobudzenie limfocytów T, ich proliferacja i produkcja IL-6 i TNF-alfa.

Dużo rzadziej, ale obserwowano podobne objawy po przyjęciu doustnych leków tej grupy, np. po ibandronianie przyjmowanym 1 x miesiąc, czy alendronianie przyjmowanym zarówno 1 x dziennie, jak i 1 x tydzień [8,32]. Przemijające objawy grypopodobne obserwowano wraz z podaniem tylko pierwszej dawki dożylny ibandronianu [6]. Wszystkie te objawy mogą być skutecznie niwelowane lub znacznie łagodzone przez leki niesteroidowe przeciwzapalne lub paracetamol. Zwykle ustępują w przeciągu 3 dni od dnia wystąpienia.

Doniesienia o zwiększeniu częstości wystąpienia migotania przedsionków w związku z terapią bisfosfonianami obecnie nie znajdują potwierdzenia.

Co więcej, istnieją prace, że ryzedronian może wywierać bezpośredni korzystny efekt na ścianę naczyń, zmniejszając opór naczyniowy i poprawiając znacząco indeks elastyczności, zarówno dużych, jak i małych naczyń [39].

Kolejne obserwowane powikłanie po stosowaniu bisfosfonianów to martwica kości żuchwy (ONJ – osteonecrosis of the jaw). Patogeneza tego powikłania nie jest dobrze poznana, ale uważa się, że zaburzenia angiogenezy, opóźnione nabłonkowanie w jamie ustnej czy infekcje mogą odgrywać istotną rolę w mechanizmie powstawania tego schorzenia [6].

Najczęściej jest ona obserwowana u pacjentów z chorobą nowotworową przyjmujących duże dawki dożylnych bisfosfonianów jako element leczenia choroby podstawowej, dużo rzadziej notowane są przypadki osteonekrozy żuchwy u pacjentek leczonych preparatami doustnymi z powodu osteoporozy pomenopauzalnej lub w przypadku choroby Pageta. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują jednocześnie czynniki ryzyka, jak np. choroba nowotworowa, chemioterapia, radioterapia, glikokortykosteroidoterapia lub zła higiena jamy ustnej, należy wcześniej wykonać badanie stomatologiczne z wyleczeniem istniejących źródeł infekcji. Zaleca się odstąpienie tych leków w trakcie inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. Gdy jednak dojdzie do wystąpienia martwicy żuchwy, brak jest danych, że odstąpienie od dalszego leczenia

bisfosfonianami zmniejszy ryzyko lub skraca okres leczenia tego powikłania.

Leki tej grupy stosowane są celem kontroli dolegliwości bólowych kostnych u pacjentów z chorobami nowotworowymi, aczkolwiek paradoksalnie one same mogą stać się źródłem takiego powikłania. Bóle kostne mogą być elementem reakcji ostrej fazy (jak wyżej) lub być izolowanym objawem [8].

Zarówno doustne, jak i dożylnie postacie bisfosfonianów mogą być przyczyną uszkodzenia nerek lub pogorszenia ich funkcji [8,32,40]. Dlatego u osób, u których klirens kreatyniny CrCl < 35 ml/min nie należy stosować bisfosfonianów. Informacja ta jest wymieniana w charakterystykach produktów zarówno alendronianu, ryzedronianu, jak i ibandronianu [8,32,40]. Mechanizm niekorzystnego działania tych leków na nerki nie został dotychczas ostatecznie poznany. Uważa się, że agregaty cząsteczek bisfosfonianów lub związki wapnia mogą uszkadzać kłębuszki nerkowe, ale póki co, brak jest na to ostatecznych dowodów [41]. Być może uszkodzenie nerek może odbywać się również drogą hamowania jednego z enzymów szlaku kwasu miewalonowego (syntazy pirofosforanu farnezyli), jak to ma miejsce w przypadku hamowania osteoklastów [41].

Mówiąc o powikłaniach stosowania bisfosfonianów należy wspomnieć jeszcze o atypowych złamaniach podkrętarzowych i trzonu kości udowych po wieloletnim stosowaniu bisfosfonianów, głównie doustnego alendronianu [42-44]. Analizując badanie FIT i FLEX można stwierdzić, że ryzyko względne wystąpienia złamania atypowego w grupie osób przyjmujących alendronian było 1.03 (95% CI: 0,06-16,46) dla badania FIT i 1.33 (95% CI: 0,12-14,67) w grupie przyjmującej alendronian dla badania FLEX. Black i wsp. twierdzą, że ryzyko wystąpienia złamań atypowych kości udowej jest bardzo małe, nawet w przypadku 10-letniej terapii alendronianem [43]. Jednak wskazane są dalsze obserwacje, szczególnie w grupie osób z większym ryzykiem złamań, np. przyjmujących glikokortykosteroidy lub blokery pompy protonowej. Być może powikłania takie mogą wystąpić również po terapii ryzedronianem i ibandronianem – jako wynik działania leków całej grupy. Jednak ich obecność na rynku, w porównaniu z alendronianem, jest dużo krótsza i obecnie nie ma wystarczająco dużo danych pozwalających jednoznacznie udowodnić tę tezę. Tłumacząc mechanizm powstawania złamań, należy wziąć pod uwagę możliwość akumulacji mikrozłamań i mikrouszkodzeń kości, hamowanie mechanizmów

naprawczych przez alendronian, hamowanie metabolizmu kostnego i niewłaściwą, czy też nadmierną, mineralizację kości [6].

Istnieją również doniesienia o rozwoju raka przełyku u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, dlatego też nie zaleca się terapii lekami tej grupy u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby nowotworowej przełyku, jak np. przełyk Barreta [45].

Biorąc pod uwagę dane z licznych badań klinicznych, mając w świadomości skutki uboczne, jakie mogą wystąpić w związku ze stosowaniem leków tej grupy oraz – nie bez znaczenia – preferencje pacjenta, należy indywidualnie rozważyć terapię przeciwosteoporotyczną bisfosfonianami. Doustna terapia alendronianem czy ryzedronianem jest preferowana przez tych, którzy zachowują reżim systematycznego przyjmowania leku i nie zgłaszają istotnych problemów związanych z ich przyjmowaniem (p. pokarmowy, konieczność bycia na czczo, utrzymania pozycji stojącej po przyjęciu leku, itp.). Z kolei terapia ibandronianem, szczególnie postacią dożylną, może okazać się właściwym wyborem dla pacjentów o niskim poziomie współpracy czy niemożności z przyczyn medycznych zastosowania terapii doustnej. Również możliwość rzadszego stosowania postaci doustnej leku, tj. 1 x miesiąc może być nie bez znaczenia, a czasem nawet decydować o wyborze terapii. Obserwacje wskazują, że bezpieczna jest zamiana leków doustnych na dożylny w obrębie tej samej grupy [46].

Ciekawe wnioski niesie w sobie obserwacja roczna pacjentów przyjmujących generyczny alendronian w porównaniu z oryginalnym alendronianem i ryzedronianem.

Okazało się bowiem, że przyjmowanie generyku wiąże się ze znacząco niższym wzrostem BMD kręgosłupa lędźwiowego (2,8%) i szyjki kości udowej (1,5%). 5.2 i 2.9% dla preparatu Fosamax oraz 4.8 i 3.1% dla preparatu Actonel [47]. Co więcej, okazało się też, że długotrwałość przyjmowania generycznego alendronianu jest niższa niż leków oryginalnych. Jednakowoż jest to raczej ciekawostka i wymaga dalszej weryfikacji.

Bisfosfoniany są niewątpliwie lekami pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, a ich efektywność, profil korzyści/ryzyko i fakt zmniejszenia śmiertelności w perspektywie długofalowej w związku z redukcją złamań są nie do przecenienia. Należy jednak podkreślić, że ostateczny wybór konkretnego bisfosfonianu winien być uzależniony i dostosowany do konkretnych potrzeb i preferencji pacjenta, z oczywistym uwzględnieniem jego sytuacji medycznej.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Woszuk  
Klinika i Poliklinika Reumatologii  
Instytut Reumatologii  
ul. Spartańska 1; Warszawa 02-637  
☎ (+48 22) 844 42 41  
✉ k.woszuk@mp.pl

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

## Piśmiennictwo

1. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005. str. 1743-1748.
2. Puszczewicz M. Reumatologia. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2011. str. 423-432.
3. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-27.
4. Catterall JB, Cawston TE. Drugs in development: bisphosphonates and metalloproteinase inhibitors. *Arthritis Res Ther* 2003;5:12-24.
5. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ: Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 suppl.):6222-30.
6. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *QJM* 2011;104:281-300.
7. Mitchell DY, Barr WH, Eusebio RA, Stevens KA, Duke FP, Russell DA, et al. Risedronate pharmacokinetics and intra and inter-subject variability upon single-dose intravenous and oral administration *Pharm Res* 2001;18:166-70.
8. Roche Registration Limited. Bonviva Summary of Product Characteristics. 2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/000501/WC500052652.pdf] Accessed 12 January 2011.



9. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, et al. Elimination and biochemical response to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12:1700-7.
10. Chen T, Berenson J, Vescio R, Swift R, Gilchick A, Goodin S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1228-36.
11. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:288-98. Tanko LB, McClung MR, Schimmer RC, Mahoney P, Christiansen C. The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast. *Bone* 2003;32:421-6.
12. Tanko LB, McClung MR, Schimmer RC, Mahoney P, Christiansen C. The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast. *Bone* 2003;32:421-6.
13. Lorenc R, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczenia w osteoporozie. Wydanie specjalne. *Reumatologia* 1/2011.
14. Czerwiński E. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=40>
15. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
16. Boutroy S, Bouxsein M, Munos F, Delmas P. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6508-15.
17. Becker R, Masarachia P, Santora AC, et al. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic woman. *Curr Med Res Opin* 2005;21:185-94.
18. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis Int* 2007;18:25-34.
19. Zubrzycka-Sienkiewicz A. Ryzedronian – dobry wybór. *Przewodnik Lekarza* 2008;3(105).
20. Gates BJ, Sonnett TE, Duvall CA, Dobbins EK. Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:293-323.
21. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
22. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654-61.
23. Czerwiński E, Osieleniec J. Ibandronian w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym. *Reumatologia* 2009;47:6:356-9.
24. Sewerynek E, Stuss M. Ibandronian w leczeniu osteoporozy. Gdańsk: Via Medica; 2012.
25. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008;24:237-45.
26. Emkey R, Koltun V, Beusterien K, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomised, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21:1895-905.
27. Cooper A, Drake J, Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support v. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int Clin Pract* 2006;60:896-90.
28. Derman R, Sydney LB, Kohles Jiw. Improved satisfaction with monthly ibandronate in women previously receiving weekly bisphosphonates. *Obstet Gynecol* 2007;109(Suppl.4):111-112S.
29. Bonnick SL, Silverman S, Tanner SB, et al. Patient satisfaction in postmenopausal women treated with a weekly bisphosphonate transitioned to once-monthly ibandronate. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:935-43.
30. Lewiecki EM, Babbitt AM, Piziak VK, Ozturk ZE. Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label, prospective evaluation. *Clin Ther* 2008;30:605-21.
31. Cotte FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2010;21:145-55.
32. Merck Sharp & Dohme Limited. Fosamax Summary of Product Characteristics. 2010. [<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1175/SPC/Fosamax/>] Accessed 12 January 2011.
33. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int* 2000;11:83-91.
34. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:654-61.
35. Blumentals WA, Harris ST, Cole RE, Huang L, Silverman SL. Risk of severe gastrointestinal events in women treated with monthly ibandronate or weekly alendronate and risedronate. *Ann Pharmacother* 2009;43:577-85.
36. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
37. Thomson AB, Marshall JK, Hunt RH, et al. Risedronate Endoscopy Study Group. 14 day endoscopy study comparing risedronate and alendronate in post-menopausal women stratified by *Helicobacter pylori* status. *J Rheumatol* 2002;29:1965-74.

38. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, et al. Upper gastrointestinal tolerability of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2002;77:262-70.
39. Luckish A, Ceres B, Boaz M, et al. Effect of long-term treatment with risedronate on arterial compliance in osteoporotic patients with cardiovascular risk factors. *Bone* 2008;43:279-83.
40. Procter and Gamble Pharmaceuticals. Actonel Summary of Product Characteristics. 2010. [[http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11591/SPC/Actonel+Once+a+Week+35mg+film+coated+tablets./](http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11591/SPC/Actonel+Once+a+Week+35mg+film+coated+tablets/)] Accessed 12 January 2011.
41. Luhe A, Kunkele KP, Haiker M, Schad K, Zihlmann C, Bauss F, et al. Preclinical evidence for nitrogen-containing bisphosphonate inhibition of farnesyl diphosphate (FPP) synthase in the kidney: implications for renal safety. *Toxicol In Vitro* 2008;22:899-909.
42. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporosis Int* 2009;20:2353-62.
43. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
44. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22:346-50.
45. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360:89-90.
46. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.
47. Ringe JD, Moller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int* 2009;30:213-21.