

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we  
Wrocławiu**

**Wydział Farmaceutyczny  
Studium Kształcenia Podyplomowego  
Specjalizacja: Farmacja Kliniczna**

**Mgr farm. Jacek Artur Adamski**

ORCID 0000-0002-4510-8862

**Leki stosowane w zaburzeniach metabolizmu kostnego  
– przegląd oraz ich aktualna dostępność w Polsce**

Praca pogładowa

Medications used in bone metabolism disorders – review and their current use in Poland

Praca pogładowa wykonana w ramach  
specjalizacji z Farmacji klinicznej  
Opiekun specjalizacji: Mgr farm. Barbara Szklarz  
Specjalista farmacji klinicznej

Wrocław 2025

## Spis treści

Streszczenie .....	3
Abstract .....	3
Wstęp.....	4
Metabolizm kostny .....	4
Leki wpływające na metabolizm kostny .....	5
Leki hamujące resorpcję kości (antyresorpcyjne) .....	6
Leki stymulujące tworzenie kości (anaboliczne).....	7
Leki wpływające pośrednio na metabolizm kostny .....	8
Leki o innym mechanizmie działania .....	12
Nowe terapie w trakcie badań klinicznych i zastosowanie off-label .....	12
Leki dostępne i stosowane w Polsce .....	14
Bibliografia.....	17

## Streszczenie

Metabolizm kostny obejmuje procesy kościotworzenia, resorpcji oraz remodelingu, które zapewniają dynamiczną równowagę między tworzeniem a rozkładem kości. Równowaga ta jest kluczowa dla integralności układu kostnego, naprawy uszkodzeń oraz wymiany ich składników. Do grupy chorób metabolicznych kości należą osteomalacja, osteoporoza, osteoartropatia przerostowa, uogólniona samoistna hiperostoza szkieletu, choroba Pageta oraz jałowa martwica kości.

Istnieje kilka grup leków, które wpływają na metabolizm kostny i mogą być stosowane do leczenia wymienionych chorób. Do leków tych należą leki hamujące resorpcję kości (bisfosfoniany, denosumab, raloksyfen), leki stymulujące tworzenie kości (teryparatyd, romosozumab), leki wpływające pośrednio na metabolizm kostny (witamina D i jej analogi, wapń) oraz leki o innym mechanizmie działania (kalcytonina). Cały czas trwają badania nad lepszym zrozumieniem mechanizmów działania leków modyfikujących metabolizm kostny oraz poszerzeniem katalogu wskazań do ich zastosowania. W leczeniu szpitalnym stosunkowo od niedawna dostępne są nowe możliwości terapeutyczne, takie jak romosozumab, zaś leki o ugruntowanej pozycji, takie jak bisfosfoniany mają szerokie zastosowanie off-label w leczeniu różnych schorzeń metabolicznych kości.

Nie wszystkie spośród leków modyfikujących metabolizm kostny są dostępne w Polsce. Do leków dostępnych należą witamina D i niektóre jej analogi, wapń, bisfosfoniany, denosumab, raloksyfen oraz romosozumab.

## Abstract

The processes of bone formation, resorption and remodeling, collectively known as bone metabolism, maintain a dynamic balance between bone creation and breakdown. This balance is essential for skeletal integrity, repair of damage, and turnover of bone components. Metabolic bone diseases include osteomalacia, osteoporosis, hypertrophic osteoarthropathy, generalized skeletal hyperostosis, Paget's disease, and avascular necrosis of bone.

Several classes of drugs affect bone metabolism and can be used to treat these diseases. These include bone resorption inhibitors (bisphosphonates, denosumab, raloxifene), bone formation stimulators (teriparatide, romosozumab), drugs that indirectly affect bone metabolism (vitamin D and its analogs, calcium) and drugs with other mechanisms of action (calcitonin). Ongoing research aims to better understand the mechanisms of action of bone metabolism-modifying drugs and to expand the indications for their use. Recently, new

therapeutic options such as romosozumab have become available in hospital settings, while well-established drugs like bisphosphonates are widely used off-label to treat various metabolic bone diseases.

Not all bone metabolism-modifying drugs are available in Poland. Available medications include vitamin D and some of its analogs, calcium, bisphosphonates, denosumab, raloxifene, and romosozumab.

## Wstęp

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnie stosowanych w Polsce leków wpływających na metabolizm kostny, podsumowanie stanu wiedzy medycznej na ich temat oraz uwzględnienie faktycznej dostępności terapii z ich użyciem. Dzięki temu może się ona przyczynić do upowszechnienia wiedzy na ich temat, przybliżyć przedstawicielom zawodów medycznych możliwości leczenia chorób układu kostnego i ułatwić przedstawienie możliwości terapeutycznych pacjentom. Praca została napisana jako praca pogładowa w ramach specjalizacji w dziedzinie Farmacji klinicznej. W celu przeprowadzenia przeglądu literatury zastosowana była wyszukiwarka Google Scholar oraz baza danych PubMed. W celu wykonania poprawek edytorskich wykorzystano narzędzia AI ChatGPT oraz Copilot.

## Metabolizm kostny

Metabolizm kostny to zespół procesów metabolicznych, które zachodzą w tkance kostnej i mają na celu utrzymanie jej struktury oraz funkcji. W tkance kostnej zachodzą procesy kościotworzenia, czyli syntezy nowej tkanki kostnej przez komórki zwane osteoblastami, procesy resorpcji, czyli rozkładu i wchłaniania kości przez komórki zwane osteoklastami oraz remodeling, na który składa się ciągła przebudowa kości, obejmująca zarówno kościotwórczość, jak i resorpcję, zapewniająca utrzymanie integralności układu kostnego (1). Procesy te zależne są od różnych czynników, takich jak hormony, ilość witamin i składników pokarmowych oraz czynników genetycznych, fizycznych i środowiskowych. Dynamiczna równowaga między procesami tworzenia i resorpcji zapewnia zachowanie strukturalnej integralności układu kostnego, naprawę uszkodzeń oraz wymianę jej składników. W trakcie życia procesy te zachodzą w sposób ciągły, przy czym w wieku rozwojowym przewagę zdobywają procesy tworzenia, a po około 35. roku życia – resorpcji (2,3).

Metabolizm tkanki kostnej może ulec zaburzeniu pod wpływem różnych czynników, prowadząc do zaburzeń w układzie kostno-szkieletowym. W ich wyniku dochodzi do chorób układu kostno-szkieletowego, którymi są: osteomalacja, osteoporoza, osteoartropatia

przerostowa, uogólniona samoistna hiperostoza szkieletu, choroba Pageta oraz jałowa martwica kości (4,3). Osteomalacja to metaboliczna choroba kości, polegająca na niedostatecznym uwapnieniu tkanki kostnej, co prowadzi do jej zmiękczenia i podatności na złamania. Stan ten jest najczęściej spowodowany niedoborem witaminy D lub zaburzeniami metabolicznymi (5). Osteomalacja występuje w populacji dorosłych, a jej odpowiednikiem u dzieci jest krzywica. Osteoporoza charakteryzuje się osłabieniem kości, wynikającym z nierównomiernego procesu ich resorpcji i regeneracji, co zwiększa ryzyko złamań. Jest to powszechna choroba, szczególnie u kobiet po menopauzie, gdzie dotyczyć może nawet 40% populacji. Do pozostałych czynników ryzyka osteoporozy należą starzenie się, płeć żeńska, niedobór wapnia i witaminy D, niska masa ciała, palenie tytoniu, nadmierne spożywanie alkoholu oraz siedzący tryb życia. W jej przebiegu dochodzi do uogólnionego lub (rzadziej) miejscowego zmniejszenia gęstości mineralnej kości oraz do zaburzenia jej mikroarchitektury (3). Osteoartropatia przerostowa obejmuje przerosty kości, często związane z chorobami metabolicznymi lub hormonalnymi. Może powodować ból i ograniczenie ruchomości stawów, obniżając jakość życia pacjentów. Uogólniona samoistna hiperostoza szkieletu to zwiększenie gęstości kości bez zmian w ich strukturze, co może prowadzić do ich dysfunkcji i dolegliwości bólowych. Choroba ta jest często dziedziczna i może powodować trudności w poruszaniu się. Choroba Pageta to przewlekłe schorzenie charakteryzujące się nieprawidłową przebudową kości, prowadzącą do ich zniekształcenia i osłabienia (6). Objawy mogą obejmować ból kości, deformacje oraz zwiększoną podatność na złamania. Jałowa martwica kości to proces nieswoistej destrukcji kości, który może być spowodowany różnymi czynnikami, takimi jak niedobory witamin, choroby przewlekłe czy urazy. Stan ten prowadzi do martwicy tkanki kostnej, co skutkuje bólem i zwiększoną podatnością na złamania (7). Najczęstszą z wymienionych chorób jest osteoporoza (8). Poruszane tutaj zagadnienia skupiają się na chorobach, których istota zawiera się w samym pogorszeniu struktury kostnej, a nie następuje w wyniku innych uogólnionych zaburzeń funkcjonowania organizmu.

## Leki wpływające na metabolizm kostny

Leki wpływające na metabolizm kostny mogą zostać podzielone na kilka kategorii, w zależności od ich mechanizmu działania. Są to leki hamujące resorpcję kości, leki stymulujące tworzenie kości, leki wpływające pośrednio na metabolizm kostny oraz leki o innym mechanizmie działania.

## Leki hamujące resorpcję kości (antyresorpcyjne)

Wśród leków hamujących resorpcję kości najliczniejszą i najpowszechniej stosowaną grupę stanowią bisfosfoniany. Mechanizm ich działania polega na zahamowaniu aktywności osteoklastów, co prowadzi do zmniejszenia resorpcji kości. Leki te hamują działanie syntazy pirofosforanu farnezyli, a tym samym przyłączanie reszt farnezyliowych do białka G, istotnego do funkcjonowania osteoklastów (9,10). Całkowity mechanizm ich działanie nie został w pełni poznany. Do bisfosfonianów należą **kwasy alendronowy, rizedronian sodu, kwas zoledronowy, kwas ibandronowy, pamidronian sodu, klodronian sodu, etydronian sodu** oraz **kwasy tiludronowy**. Najczęściej stosowane są pierwsze trzy leki. Stanowią one obecnie pierwszą linię leczenia osteoporozy pomenopauzalnej (11,12,3).

Wskazania do ich stosowania obejmują leczenie osteoporozy pomenopauzalnej, a także osteoporozę u mężczyzn z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia złamań. Inne zastosowania obejmują chorobę Pageta, hiperkalcemię w przebiegu nowotworów, szpiczaka mnogiego i przerzuty nowotworowe do kości (szczególnie o przewadze procesów litycznych) (13,14).

Do typowych działań niepożądanych bisfosfonianów należą ból mięśniowo-kostny, wynikający ze zmiany metabolizmu kostnego po podaniu leku oraz owrzodzenie przełyku, przez co podawanie tych leków wiąże się z koniecznością zachowania pionowej postawy ciała przez około dwie godziny po przyjęciu. Rzadko występują martwica kości szczęki oraz atypowe złamania (np. podkrętarzowe i trzonu) kości udowej.

Innym lekiem hamującym resorpcję kości, ale o odmiennym mechanizmie działania, jest **denosumab**. Jest to przeciwciało monoklonalne, które blokuje białko RANKL, stymulujące aktywność osteoklastów i ich prekursorów. Zapobiega on łączeniu RANKL z receptorem RANK, co skutkuje zahamowaniem powstawania i aktywności osteoklastów oraz zmniejszeniem resorpcji kości.

Wskazania do stosowania denosumabu obejmują przede wszystkim leczenie osteoporozy, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań. Ponadto stosowany jest w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego oraz u pacjentów długotrwale leczonych glikokortykosteroidami, a także poza wskazaniami rejestracyjnymi u pacjentów onkologicznych z przerzutami do kości. Lek stosowany jest jako iniekcja podskórna jeden raz na pół roku.

Do działań niepożądanych denosumabu należą ból kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz rzadko martwica kości szczęki i atypowe złamania kości udowej. Z nieznaną częstością występuje martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego.

Kolejną grupę leków o działaniu hamującym resorpcję są selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM), do których należy **raloksyfen**. Wykazuje on selektywne działanie na tkanki wrażliwe na estrogeny – jako agonista działa na kości i częściowo na metabolizm cholesterolu. Raloksyfen wiąże się z receptorami estrogenowymi, wpływając na modulację ekspresji genów. W efekcie wykazuje działanie ochronne na kości, zmniejszając ich resorpcję (15). Raloksyfen wskazany jest do stosowania w leczeniu i zapobieganiu osteoporozы u kobiet w okresie po menopauzie. Pomaga zmniejszyć ryzyko złamań kręgow, choć nie udowodniono wpływu na zmniejszenie ryzyka złamań szyjki kości udowej.

Działania niepożądane stosowania raloksyfenu obejmują rozszerzenie naczyń i uderzenia gorąca, objawy żołądkowo-jelitowe, bóle głowy kurcze mięśni kończyn dolnych, łagodne dolegliwości w obrębie piersi, takie jak ból, powiększenie i tkliwość, i obrzęki obwodowe. Niezbyt często występują również incydenty zakrzepowo-zatorowe w obrębie układu żylnego i tętniczego.

Do leków działających na receptory estrogenowe należą także estrogeny, stosowane w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Estrogeny zmniejszają aktywność osteoklastów, co zapobiega utracie masy kostnej. HTZ nie jest jednak aktualnie zalecana jako terapia osteoporozы i aktualnie odgrywa niewielką rolę w jej leczeniu. W badaniach nad tą grupą leków zostało udowodnione, że jej stosowanie niesie za sobą wysokie ryzyko wystąpienia licznych działań niepożądanych, takich jak zwiększenie zapadalności na raka piersi, choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, zakrzepów i zatorów. Z tego względu efekt protekcyjny HTZ na kości jest traktowany jedynie jako korzyść dodatkowa przy stosowaniu terapii z innych wskazań, np. w celu łagodzenia objawów menopauzy (12).

### Leki stymulujące tworzenie kości (anaboliczne)

Wśród leków stymulujących tworzenie kości wymienić należy **teryparatyd** i **abaloparatyd**, które są analogami parathormonu. Mechanizm ich działania polega na stymulacji osteoblastów, co prowadzi do przyspieszonego tworzenia nowej tkanki kostnej. Są to syntetyczne analogi fragmentu PTH (1-34), który fizjologicznie reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanową poprzez zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach, wzrost zwrotnego wchłaniania wapnia w nerkach oraz wydalanie fosforanów z moczem (16).

Teryparatyd jest stosowany w leczeniu ciężkiej osteoporozы u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań. Lek podaje się w postaci codziennych wstrzyknięć podskórnych przez maksymalnie 24 miesiące. Po zakończeniu terapii zaleca się włączenie leków antyresorpcyjnych (np. bisfosfonianów), aby utrzymać uzyskane korzyści

terapeutyczne i zapobiec ponownej utracie masy kostnej (17). Ważną cechą terapii teryparatydem jest fakt, że leczenie może być stosowane tylko raz w życiu pacjenta.

Do przeciwwskazań stosowania teryparatydu należą hiperkalcemia, ciężka niewydolność nerek, choroba Pageta oraz nowotwory złośliwe układu kostnego. Działania niepożądane obejmują zawroty głowy, osłabienie, bóle mięśni i kończyn, skurcze mięśni, nudności i wymioty (18).

Potencjalne działania niepożądane wywoływane przez teryparatyd to bóle kończyn, niedokrwistość, zawroty i bóle głowy, nudności, wymioty, i skurcze mięśni, a także reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Innym z leków działającym poprzez stymulację tworzenia kości jest **romosozumab**. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne (IgG2), które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny – białka hamującego proces kościotworzenia. Poprzez blokadę sklerostyny lek aktywuje komórki wyściółki kości, zwiększa produkcję macierzy kostnej przez osteoblasty oraz pobudza różnicowanie komórek osteoprogenitorowych. Dodatkowo, romosozumab zmniejsza ekspresję mediatorów powstawania osteoklastów, co ogranicza resorpcję kości. W efekcie prowadzi to do szybkiego wzrostu masy kostnej zarówno w obrębie tkanki bełczkowatej, jak i korowej, a także poprawy struktury i wytrzymałości mechanicznej kości (19).

Romosozumab stosuje się w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań. Lek podaje się w postaci comiesięcznych wstrzyknięć podskórnych przez maksymalnie 12 miesięcy. Podobnie jak w przypadku teryparatydu, po zakończeniu terapii zaleca się kontynuację leczenia lekami przeciwresorpcyjnymi (np. bisfosfonianami lub denosumabem) w celu utrzymania efektów terapeutycznych (20). Należy jednak podkreślić, że romosozumab może zwiększać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (21,12)

Do działań niepożądanych terapii romosozumabem należą zapalenie nosogardzieli, zatok, bóle stawów, a także reakcje nadwrażliwości, wysypka, zapalenie skóry, hipokalcemia, bóle głowy i szyi, skurcze mięśni oraz reakcje w miejscu wkłucia. Ponadto rzadziej występują pokrzywka, udar mózgu, zaćma, zawał mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy lub rumień wielopostaciowy.

### Leki wpływające pośrednio na metabolizm kostny

Nie do przecenienia w kontekście prawidłowego funkcjonowania układu kostnego jest rola **cholekalcyferolu** (witaminy D<sub>3</sub>) oraz jej aktywnych analogów, takich jak kalcyfediol (25-

hydroksycholekalcyferol, 25(OH)D), **kalcytriol** (1,25-dihydroksycholekalcyferol, 1,25(OH)<sub>2</sub>D) i **alfakalcydol** (1-hydroksycholekalcyferol, 1(OH)D). Witamina D pełni kluczową rolę w metabolizmie kostnym oraz homeostazie wapnia i fosforu. Jest niezbędna do prawidłowego formowania, mineralizacji i utrzymania zdrowia kości. Jej mechanizm działania opiera się na regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, co obejmuje zwiększenie wchłaniania wapnia i fosforu w jelitach poprzez aktywację transportu wapnia w enterocytach oraz zwiększenie reabsorpcji wapnia w nerkach, co ogranicza jego utratę z moczem. W ten sposób dochodzi do podwyższenia poziomu wapnia we krwi, co sprzyja mineralizacji kości. Aktywna forma witaminy D – kalcytriol – stymuluje mineralizację kości, pobudza osteoblasty do syntezy osteokalcyny i kolagenu typu I, co także sprzyja mineralizacji kości. Dodatkowo witamina D wpływa na równowagę pomiędzy osteoblastami i osteoklastami, regulując wydzielanie parathormonu i kalcytoniny. W warunkach hipokalcemii zwiększa aktywność osteoklastów poprzez stymulację wydzielania parathormonu, co prowadzi do resorpcji kości i uwalniania wapnia do krwiobiegu.

Niedobór tej witaminy skutkuje hipokalcemią, wtórną nadczynnością przytarczyc, zwiększoną resorpcją kości oraz ryzykiem osteoporozy i osteomalacji u dorosłych, a także krzywicy u dzieci. Z tych względów ważne jest stosowanie suplementacji witaminy D, w celu utrzymywania jej optymalnego poziomu, co prowadzi do zmniejszenia ryzyka złamań kości (22).

Analogi witaminy D, będące syntetycznymi związkami o strukturze zbliżonej do naturalnej witaminy D, wykazują selektywne działanie na metabolizm wapniowo-fosforanowy. Ich mechanizm działania polega na aktywacji receptorów VDR (Vitamin D Receptor) obecnych w jelitach, nerkach, kościach i przytarczycach, co reguluje ekspresję genów odpowiedzialnych za gospodarkę wapniową i różnicowanie komórek. Są one stosowane głównie w leczeniu osteoporozy, przewlekłej niewydolności nerek, miejscowo w łuszczycy oraz nadczynności przytarczyc. Kalcytriol, będący aktywną formą witaminy D, stosowany jest w leczeniu i profilaktyce niedoboru witaminy D, leczeniu hipokalcemii wynikającej z przewlekłej niewydolności nerek (w których w warunkach fizjologicznych następuje przekształcenie kalcyfediolu w kalcytriol), ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc, dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej oraz krzywicy zależnej od witaminy D. Kalcyfediol, który fizjologicznie powstaje w wyniku przekształcenia cholekalcyferolu w wątrobie, stosowany jest w leczeniu niedoboru witaminy D u osób dorosłych, zapobieganiu niedoborowi witaminy D u osób

dorosłych ze zidentyfikowanym ryzykiem, takim jak zespół złego wchłaniania, zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z przewlekłą chorobą nerek oraz w leczeniu wspomagającym w osteoporozie u dorosłych pacjentów z niedoborem witaminy D lub z ryzykiem niedoboru witaminy D. Alfakalcydol, będący prolekiem przekształcanym w wątrobie do aktywnej formy witaminy D, ale nie potrzebujący przekształcenia w nerkach, wykorzystywany jest w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej, starczej i posteroïdowej, z jednoczesnym niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów, hipokalcemii, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach, niedoczynności przytarczyc, zaburzeniach gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, szczególnie u pacjentów z niedoborem witaminy D lub jej aktywnych metabolitów, a także z przewlekłą niewydolnością nerek. Alfakalcydol również używany jest w terapii osteodystrofii nerkowej, krzywicy oraz osteomalacji odpornej na witaminę D oraz zespołów nerczycowych u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami.

Inne analogi witaminy D, takie jak parikalcytol podawany dożylnie oraz maksykalcytol stosowany doustnie, wykorzystywane są głównie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych. Analogi te również wpływają na gospodarkę wapniowo-fosforanową, zwiększają wchłanianie oraz regulują wydalanie wapnia i fosforu, co zapobiega hipokalcemii, hamują nadmierne wydzielanie parathormonu, a także modulują metabolizm kostny poprzez pobudzenie osteoblastów do produkcji białek macierzy kostnej.

Wskazania do stosowania witaminy D obejmują leczenie i zapobieganie jej niedoborom, profilaktykę i leczenie osteoporozy oraz osteomalacji, wspieranie prawidłowego wzrostu i rozwoju kości u dzieci oraz profilaktykę i leczenie krzywicy, zachowanie prawidłowej funkcji układu odpornościowego, wspomaganie w leczeniu hipokalcemii, leczenie niektórych chorób przytarczyc, takich jak niedoczynność przytarczyc (23,12).

Lekiem, a zarazem składnikiem żywności, który odgrywa kluczową rolę w metabolizmie kości jest **wapń**. To składnik niezbędny do prawidłowego rozwoju i utrzymania zdrowia kości. Jako główny składnik mineralny hydroksyapatytu nadaje kościom twardość i wytrzymałość. Wapń jest niezbędny w procesie kształtowania, przebudowy i naprawy kości, jako jeden z głównych składników budulcowych. Kości pełnią również funkcję magazynu wapnia, który może być uwalniany do krwiobiegu w razie zwiększonego zapotrzebowania organizmu. Równowaga wapniowa w organizmie regulowana jest przez parathormon, który zwiększa stężenie wapnia we krwi poprzez stymulację resorpcji kości oraz zwiększenie

wchłaniania wapnia w jelitach i nerkach, oraz kalcytoninę, która zmniejsza jego stężenie, hamując proces resorpcji kości (24).

Preparaty wapnia stosowane są w leczeniu i profilaktyce osteoporozy (12) oraz w stanach zwiększonego zapotrzebowania, takich jak okres wzrostu u dzieci, ciąża, karmienie piersią, osteomalacja, krzywica oraz zaburzenia funkcjonowania przytarczyc. W lecznictwie dostępne są różne sole wapnia, między innymi węglan wapnia, który wymaga do prawidłowego wchłaniania środowiska kwaśnego w żołądku, chlorek, glukolaktobionian oraz glukonian wapnia, fosforan wapnia i inne, w tym preparaty łączone z witaminą D. Preparaty wapnia dostępne są w postaciach doustnych, jak i parenteralnych.

Szczególnie ważnym aspektem terapii pacjentów z osteoporozą jest utrzymywanie prawidłowego wysokiego poziomu witaminy D i wapnia przed podaniem innych leków modyfikujących metabolizm kostny. Jest to istotne ze względu na zwiększone zapotrzebowanie organizmu w trakcie wzmożenia metabolizmu, który następuje w wyniku działania tychże leków. Zapewnienie właściwego poziomu witaminy D i wapnia zapewnia lepszą skuteczność terapii.

Wśród ważnych działań niepożądanych terapii zarówno witaminą D i jej analogami, jak i wapniem wymienić należy hiperkalcemię, hiperkalcurię, a także zwiększone ryzyko hiperfosfatemii, kamicy nerkowej i zwapnienia nerek. Dotyczą one najczęściej przedawkowania albo pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Interesującym lekiem, który może być stosowany w osteoporozie jest **kompleks osseiny i hydroksyapatytu**, które są naturalnym składnikiem budującym kości. Lek zawiera składniki organiczne macierzy kostnej wraz z mikrokryształami hydroksyapatytu, w których wapń i fosfor występują w fizjologicznej, zbilansowanej proporcji. Osseina zawiera składniki zarówno białkowe, jak i niebiałkowe, co ma pozytywny wpływ na formowanie tkanki kostnej. Kompleks osseiny i hydroksyapatytu jest wchłaniany z jelit powoli w sposób ciągły, nie powoduje znacznych wahań stężenia wapnia we krwi, w porównaniu z solami wapnia. Stosowany może być w osteoporozie różnego pochodzenia (u osób w podeszłym wieku, u kobiet po menopauzie, po stosowaniu steroidów), w celu regulacji równowagi wapniowo-fosforowej w okresie ciąży i karmienia piersią, a także pomocniczo po złamaniach kości. Co ciekawe, aktualnie lek ten nie znajduje się w zaleceniach postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce.

Działania niepożądane w przypadku długotrwałego stosowania obejmują głównie hiperkalcemię i hiperkalcurię.

## Leki o innym mechanizmie działania

**Kalcytonina** jest lekiem o złożonym mechanizmie działania, który hamuje aktywność osteoklastów i zmniejsza resorpcję kości. Jest to hormon peptydowy produkowany głównie przez komórki C tarczycy, którego podstawową funkcją jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej. Wpływa na obniżenie poziomu wapnia we krwi oraz metabolizm kostny. Hamuje aktywność enzymów proteolitycznych osteoklastów, a także zmniejsza ich liczbę, co prowadzi do ograniczenia degradacji macierzy kostnej i spowolnienia uwalniania wapnia do krwiobiegu. Istnieją również dowody na to, że kalcytonina może pośrednio pobudzać osteoblasty do tworzenia nowej tkanki kostnej, choć jej główny mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności osteoklastów (25,26). Działanie kalcytoniny jest antagonistyczne wobec parathormonu, co oznacza, że obniża stężenie wapnia we krwi, zwiększając jego wydalanie przez nerki i hamując wchłanianie wapnia w jelitach. U osób zdrowych jej rola w homeostazie wapniowej jest mniej istotna niż parathormonu i witaminy D, jednak odgrywa istotną funkcję w okresach intensywnej przebudowy kości, na przykład u dzieci.

W praktyce klinicznej stosowane były dwie formy kalcytoniny: syntetyczna kalcytonina łososiowa oraz rzadziej – kalcytonina ludzka. Kalcytonina łososiowa, pozyskiwana na bazie naturalnego hormonu łososia, charakteryzuje się znacznie silniejszym i dłuższym działaniem niż jej ludzki odpowiednik, co sprawia, że była preferowaną formą terapeutyczną (27).

Zastosowanie terapeutyczne kalcytoniny jest obecnie ograniczone. Została wycofana z użycia na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków. Wykorzystywana była głównie w leczeniu hiperkalcemii, zwłaszcza tej związanej z nowotworami. Znajduje również zastosowanie w terapii choroby Pageta oraz wtórnie wywołanej przez nią osteoporozy, ze względu na jej zdolność do spowalniania utraty masy kostnej. Kalcytonina wykazuje także działanie przeciwbólowe, co może być przydatne w leczeniu przewlekłych bólów kostnych związanych ze złamaniami osteoporotycznymi oraz innymi schorzeniami układu kostnego.

## Nowe terapie w trakcie badań klinicznych i zastosowanie off-label

Chociaż niektóre leki wpływające na metabolizm kostny, takie jak bisfosfoniary i witamina D, mają już ugruntowaną pozycję w leczeniu chorób kości, inne, jak romosozumab, pojawiły się w terapii stosunkowo niedawno. Obecnie prowadzone są dalsze badania nad rozszerzeniem wskazań terapeutycznych, w których ich stosowanie może okazać się korzystne.

Kwas zoledronowy zarejestrowany został do terapii onkologicznych. Aktualnie znajduje się również w zaleceniach terapii osteoporozy, gdzie może być traktowany jako lek

pierwszego rzutu (12). Co ciekawe, stosowany w tym wskazaniu powinien być u osób dorosłych w dawce 5 mg, zaś dawka stosowana w nowotworach kości wynosi 4 mg.

Bisfosfoniany znajdują zastosowanie off-label - nie są zarejestrowane w tym wskazaniu - w leczeniu dysplazji włóknistej kości, zwłaszcza w przypadku objawów bólowych oraz ryzyka złamań. Niektóre badania wskazują na ich skuteczność w likwidowaniu objawów bólowych, hamowaniu aktywności choroby, poprawie struktury kostnej i zmniejszaniu ryzyka złamań (28,29). Leki te stosowane są również off-label w chorobach nerek, takich jak przewlekła choroba nerek z osteodystrofią, w leczeniu osteogenesis imperfecta (30), czyli łamliwości kości, osteomalacji, szczególnie w przypadkach związanych z niedoborem witaminy D, osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami, osteoporozy związanej z hiperparatyreozą wtórną, u pacjentów z zespołem Cushinga, akromegalią oraz osteoporozą u dzieci i młodzieży. Ponadto bisfosfoniany wykazują skuteczność w leczeniu przerzutów do kości oraz osteoporozy spowodowanej hipogonadyzmem. W przypadku osteoporozy związanej z hiperparatyreozą wtórną, szczególnie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, leki te pomagają kontrolować resorpcję kości i zapobiegają dalszemu osłabieniu struktury kości. Działanie to jest również stosowane w leczeniu osteoporozy u pacjentów z zespołem Cushinga, który może prowadzić do utraty masy kostnej, a także w terapii chorób związanych z nadmiernym wzrostem kości, np. akromegalii, zwłaszcza jeśli występuje osłabienie struktury kostnej, spowodowane nadmiarem hormonu wzrostu. Bisfosfoniany są również stosowane w leczeniu osteoporozy spowodowanej sarkoidozą, która może prowadzić do nieprawidłowej mineralizacji kości. Choć nie są lekiem pierwszego wyboru w leczeniu osteomalacji, ich zastosowanie jest uzasadnione, szczególnie w przypadkach opornych na leczenie witaminą D. Bisfosfoniany są stosowane w leczeniu wymienionych schorzeń w celu poprawy gęstości kości, zmniejszenia liczby złamań oraz poprawy jakości życia pacjentów. Takie zastosowanie wymaga starannego nadzoru klinicznego oraz oceny ryzyka i korzyści z terapii.

Podjęmowane są próby leczenia m. in. bisfosfonianami, ale także wzmoczoną suplementacją wapnia i witaminy D, w przypadkach tzw. osteoporozy związanej z ciążą i laktacją, która jest rzadką chorobą dotykającą kobiety w okresie zwiększonego zapotrzebowania na wapń, jakimi są ciąża i laktacja. W nielicznych przypadkach stany te powodują tak silny spadek ilości wapnia w układzie kostnym, że dochodzi do rozwoju osteoporozy (31).

W leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami, bisfosfoniany (zwłaszcza kwas zoledronowy) oraz teryparatyd są stosowane ze względu na ich mechanizm działania. Ponadto bisfosfoniany i denosumab są wykorzystywane w leczeniu przerzutów do

kości (32), a także w zmniejszaniu utraty masy kostnej w przypadku raka piersi i raka prostaty, szczególnie u pacjentów poddawanych terapii hormonalnej. Choć leki te nie są wskazane bezpośrednio w leczeniu nowotworów, stosuje się je w celu łagodzenia objawów związanych z przerzutami do kości lub działań niepożądanych terapii, takich jak ból czy ryzyko złamań.

Romoszumab jest stosowany ze szczególną korzyścią u pacjentów z osteoporozą i wysokim ryzykiem złamań, u których już nastąpiły złamania, ponieważ wspomaga powstanie zrostu kostnego. Zalecany jest między innymi u pacjentów, u których terapia bisfosfonianami okazała się niewystarczająca (12), choć może być też stosowany jako pierwsza linia leczenia. Nie jest jednak aktualnie zarejestrowany do stosowania u mężczyzn. Takie użycie wiązałoby się również z terapią poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Bisfosfoniany, denosumab i inne leki, takie jak teryparatyd czy ranelinian strontu, wykorzystywane są na świecie w leczeniu różnych chorób kości, w których dochodzi do utraty masy kostnej lub pogorszenia struktury kości. Terapie te wymagają starannego nadzoru klinicznego oraz oceny ryzyka i korzyści, szczególnie w kontekście potencjalnych skutków ubocznych, jednak katalog praktycznych zastosowań stale się poszerza.

## Leki dostępne i stosowane w Polsce

Omówione grupy leków modyfikujących metabolizm kostny są stosowane na świecie w terapii chorób metabolicznych kości. Należy jednak zauważyć, że nie wszystkie leki opisane w literaturze są dostępne w Polsce. Z tego powodu, w tabeli 1 kończącej tę pracę, zamieszczono listę leków dostępnych w Polsce na dzień publikacji, wraz z przykładami nazw handlowych oraz kategorią dostępności. Dostępność leków sprawdzona została za pośrednictwem internetowych serwisów dla pacjentów wyszukujących dostępne leki w aptekach oraz przy użyciu aktualnych ofert hurtowni farmaceutycznych.

Choć w lecznictwie w Polsce nie są dostępne wszystkie rodzaje leków, pacjenci mają dostęp do terapii, w których występuje najkorzystniejszy współczynnik korzyści do ryzyka. Część leków, która dostępna była jeszcze kilkanaście lat temu, ale cechowała się niewielką skutecznością została wycofana z użycia na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków. Aktualnie większość z wymienionych w tabeli 1. leków jest powszechnie dostępna w aptekach. Mniejszą dostępnością cechują się leki podawane w warunkach szpitalnych, np. w ramach programu lekowego, jednak wynika to z samego charakteru tego rodzaju terapii, podyktowanego względami bezpieczeństwa dla pacjenta, ceny leku i przepustowości oddziało, a nie fizyczną ich niedostępnością. Należy zatem podsumować, że ogólna dostępność pacjentów do leków działających na metabolizm kostny jest dobra oraz mieć

nadzieję, że w najbliższych latach może dalej się poprawiać, w miarę rozwoju programów lekowych.

Tabela 1. Dostępne w Polsce leki modyfikujące metabolizm kostny

Grupa leków	Nazwa polska, międzynarodowa i przykłady nazw handlowych	Kategoria dostępności
Bisfosfoniany	Alendronian sodu, <i>Natrii alendronas</i> (np. Alendrogen, Ostolek, Sedron)	Rp.
	Ryzedronian sodu, <i>Natrii risedronas</i> (np. Risendros 35)	Rp.
	Kwas zoledronowy, <i>Acidum zoledronicum</i> (np. Aclasta)	Rpz.
	Kwas ibandronowy, <i>Acidum ibandronicum</i> (np. Ibandronic Acid Aurovitas, Bonviva, Kefort)	Rp.
	Kwas pamidronowy, <i>Acidum pamidronicum</i> (Pamifos)	Rp.
Pozostałe leki antyresorpcyjne	Denosumab, <i>Denosumabum</i> (Prolia, Xgeva)	Rp.
	Raloksyfen, <i>Raloxifenum</i> (Evista)	Rp.
Leki anaboliczne	Romosozumab, <i>Romosozumabum</i> (Evenity)	Lz.
	Teryparatyd, <i>Teriparatidum</i> (Forsteo)	Rp.*
Inne leki	Alfakalcydolu, <i>Alfacalcidolum</i> (np. Alfadiol, Alfalcidol ELC)	Rp.
	Kalcyfediol, <i>Calcifediolum</i> (Calfos, Devisol)	Rp.
	Kalcytriol, <i>Calcitriolum</i> (Detriol)	Rp.
	Witamina D <sub>3</sub> , <i>Cholecalciferolum</i> (np. Devikap, Vigantol)	Rp. i OTC
	Wapń, <i>Calcium</i> , (np. Calcium chloratum WZF, Calperos, Calcium Sandoz)	Rp. i OTC
	Kompleks osseionowo-hydroksyapatytowy (Osteogenon)	Rp.

Komentarz do tabeli:

**Bisfosfoniany:** To jedna z głównych grup leków stosowanych w leczeniu osteoporozy. Kwas zoledronowy jest dostępny na receptę w formie dożylniej (Rpz.), co może wiązać się z koniecznością hospitalizacji pacjenta lub wizyt ambulatoryjnych w celu podania infuzji.

**Romosozumab:** Jest to nowoczesny lek anaboliczny, który stymuluje kości do wzrostu poprzez aktywację białka sklerostyny. Jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego, co oznacza, że stosowanie romosozumabu wymaga spełnienia określonych kryteriów przez pacjenta.

**Teryparatyd:** \*Lek jest dostępny do sprowadzenia w ramach procedury importu docelowego, przez co jego dostępność jest ograniczona.

**Raloksyfen:** Jest selektywnym modulatorem receptora estrogenowego, który działa na kości, zmniejszając ryzyko złamań. Raloksyfen jest dostępny w Polsce w postaci tabletek, jednak jego stosowanie jest wskazane głównie dla kobiet po menopauzie, ze wskazaniem do leczenia osteoporozy.

**Wapń i witamina D3:** Obie te substancje są podstawą leczenia osteoporozy, zwłaszcza u pacjentów z niedoborami tych składników. W Polsce dostępne są różne preparaty wapnia oraz witaminy D3 w formie doustnej, zarówno na receptę, jak i bez recepty (OTC), a także preparaty łączone. Preparaty wapnia do iniekcji należą do kategorii na receptę. Wysokie dawki witaminy D dostępne są na receptę.

## Bibliografia

1. Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Normal Bone Anatomy and Physiology: p. 131-139. DOI 10.2215/CJN.04151206.
2. Matuszewska A. Markery obrotu kostnego. *Przegląd Reumatologiczny*. 2006: p. 5-7.
3. Kanis JA, McCloskey, EV, Johansson H et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2013: p. 23-57. DOI 10.1007/s00198-012-2074-y.
4. Puszczewicz M, editor. In *Reumatologia*. 2016. p. 469-503. ISBN 9788362597062.
5. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2007: p. 266–281. DOI 10.1056/NEJMra070553.
6. Singer FR. Paget's disease of bone – genetics and pathophysiology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015: p. 231-241. DOI 10.1007/s11154-015-9321-7.
7. Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC. Osteonecrosis of the femoral head: Progress and perspectives. *The Physician and Sportsmedicine*. 2015: p. 69-74. DOI 10.5312/wjo.v6.i8.590.
8. Carl W, Nicholas N, Harvey NC et. al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Archives of Osteoporosis*. 2022: p. 23. DOI 10.1007/s11657-021-00969-8.
9. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schafer-Korting M. Leki stosowane w terapii osteoporozy. In Buczek W, editor. *Farmakologia i toksykologia*. MedPharm Polska; 2014. ISBN 9788378460374.
10. Russell RG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International*. 2008: p. 733-759. DOI 10.1007/s00198-007-0540-8.
11. Lorenc RS. Leki stosowane w osteoporozie. *Wiadomości Lekarskie*. 2019: p. 1641-1645. Internet. Dostęp 02.2025: <https://wiadlek.pl/09-2019/?form=MG0AV3>
12. Głuszko P, Sewerynek E, Misiorowski W, Konstantynowicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Blicharski T et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2022. *Endokrynologia Polska*. 2023. DOI 10.5603/EP.a2023.0012.

13. Dzedzic MA, Kulik TB, Blicharski T. Strategia leczenia i rehabilitacji osteoporozy pomenopauzalnej. 2024. Internet. Dostęp 02.2025: <https://www.forumginekologii.pl/arttykul/strategia-leczenia-i-rehabilitacji-osteoporozy-pomenopauzalnej?form=MG0AV3>
14. Pawlak-Buś K, Leszczyński P. Farmakoterapia parenteralna i doustna w zapobieganiu złamaniami. *Przegląd Menopauzalny*. 2013: p. 271–277. DOI 10.5114/pm.2013.36501.
15. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux A, Shah AS, Huster WJ et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*. 1997: p. 1641-1647. DOI 10.1056/NEJM199712043372301.
16. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2001: p. 1434-1441. DOI 10.1056/NEJM200105103441904.
17. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2016: p. 1532-1543. DOI 10.1056/NEJMoa1607948.
18. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016: p. 722-733. DOI 10.1001/jama.2016.11136.
19. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosozumab (Sclerostin Inhibitor) for the Treatment of Osteoporosis. 2021: p. 188-197. DOI 10.1007/s40618-024-02469-1.
20. Lim SY. Romosozumab for the treatment of osteoporosis in women: Efficacy, safety, and cardiovascular risk. *Women's Health*. 2022. DOI 10.1177/17455057221125577.
21. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2017: p. 1417-1427. DOI 10.1056/NEJMoa1708322.
22. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011: p. 585-591. DOI 10.1016/j.beem.2011.05.002.
23. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Osteoporosis International*. 2019: p. 1109-1151. DOI 10.1210/er.2018-00126.

24. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporosis International*. 2016: p. 1281-1386. DOI 10.1007/s00198-015-3440-3.
25. Charakterystyka produktu leczniczego – CALCITONIN 100 JELFA, 100 IU/ml, płyn do wstrzykiwań. Internet. Dostęp 02.2025 : <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8426/characteristic>.
26. McDermott MT, Kidd. GS. The role of calcitonin in the development and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews*. 1987: p. 377-390. DOI 10.1210/edrv-8-4-377.
27. Marcus R, Dempster W, Cauley A. Osteoporosis. In Marcus R, editor. Academic Press; 2013. p. 1851. ISBN 9780123982520.
28. Chapurlat , Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. *Bone*. 2021 Feb. DOI 10.1016/j.bone.2020.115784.
29. Woch I, Jakubowska-Pietkiewicz E. Dysplazja włóknista kości w wieku rozwojowym – diagnostyka i leczenie z zastosowaniem bisfonianów. *Przegląd Pediatryczny*. 2021: p. 41-48.
30. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. The Cochrane database of systematic reviews. 2016. DOI 10.1002/14651858.CD005088.pub4.
31. Paszkowski T, Misiorowski , Preis K, Wielgoś. Suplementacja wapnia podczas ciąży i karmienia piersią – co wiemy na początku 2022 r.?. 2022. Internet. Dostęp 02.2025: <https://www.forumginekologii.pl/arttykul/suplementacja-wapnia-podczas-ciazy-i-karmienia-piersia-co-wiemy-na-poczatku-2022-r>.
32. Gül G et al. A comprehensive review of denosumab for bone metastasis in patients with solid tumors. *Current medical research and opinion*. 2016: p. 133-145. DOI 10.1185/03007995.2015.1105795.