

TERAPIA

## L-GLUTAMÍNMONOFLUOROFOSFÁT V LIEČBE OSTEOPORÓZY – DVOJMESAČNÁ TOLERANČNÁ ŠTÚDIA

P. MASARYK, A. LETKOVSKÁ, M. STANČÍKOVÁ

## L-GLUTAMINE MONOFLUOROPHOSPHATE IN OSTEOPOROSIS THERAPY – TWO MONTHS TOLERANCE STUDY

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany  
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

### Súhrn

**Pozadie problému:** Fluoridy sú dôležitou súčasťou liečby osteoporózy, hlavne pri stavoch, keď je potrebné podporiť zníženú osteoformáciu. Jedným z problémov tejto liečby však býva znížená gastrointestinálna tolerancia. Nové prípravky obsahujúce fluór vo forme monofluorofosfátu majú z tohto hľadiska lepšie vlastnosti.

**Ciel:** Počas dvojmesačného sledovania zistiť toleranciu L-glutamínmonofluorofosfátu a jeho vplyv na kostný obrat.

**Pacienti a metódy:** Do otvorenej tolerančnej štúdie bolo zaradených 24 pacientov (12 žien a 12 mužov) na základe denzitometricky dokázanej osteoporózy (T-skóre menej ako -2,5). Pacienti užívali denne 3-krát jednu žuvaciu tabletu preparátu Tridin, čo bolo 15 mg elementárneho fluóru a 450 mg elementárneho kalcia popri bežnej strave.

**Výsledky:** Štúdiu ukončilo 20 pacientov (83 %). Znášanlivosť preparátu hodnotili zhodne lekár aj pacient v 89,5 % ako výbornú a dobrú. Pacienti boli v 63,2 % s preparátom veľmi spokojní a len 2 pacienti neboli s preparátom spokojní. Po 2 mesiacoch podávania sa signifikantne znížila hladina bolestivosti meraná pomocou VAS a zvýšila sa hladina osteokalcínu (z 10,3 na 11,9,  $p=0,016$ ). Kostný izoenzym ALP a NTx sa menili nesignifikantne.

**Záver:** L-glutamínmonofluorofosfát preukazoval počas 2-mesačného podávania veľmi dobrú znášanlivosť a navodil pozitívne zmeny v kostnom obraze.

**Kľúčové slová:** monofluorofosfát, tolerancia, kostný obrat.

### Summary

**Background of the problem:** Fluorides constitute an important part of osteoporosis therapy, especially when decreased osteoformation is to be encouraged. One of the problems of this therapy is, however, decreased gastrointestinal tolerance. New preparations with fluorine in the form of monofluorophosphate have better characteristics in this respect.

**Objective:** Finding the tolerance of L-glutamine monofluorophosphate and its influence to the bone turnover.

**Patients and methods:** 24 patients (12 males and 12 females) based on densitometrically proven osteoporosis (T-score less than -2.5) were included into an open tolerance study. Patients were administered a chewing tablet of Tridin preparation three times a day. It represented 15 mg of elementary fluorine and 450 mg elementary calcium as an addition to their usual diet.

**Results:** 20 patients (83 %) finished the study. Both physicians and patients evaluated tolerability of the preparation in a correspondent way: 89.5 % as excellent and good. 63.2 % of patients were very satisfied with the preparation, 26.3 % were satisfied and only 2 patients expressed their dissatisfaction with the preparation. After two month administration, the level of pain measured by VAS significantly decreased and the level of osteocalcin increased (from 10.3 to 11.9,  $p=0.016$ ). Bone isoenzyme ALP and NTx were altered nonsignificantly. **Conclusion:** L-glutamine monofluorophosphate during two month administration showed very good tolerability and induced positive changes in the bone turnover.

**Key words:** monofluorophosphate, tolerance, bone turnover.

## ÚVOD

Fluoridové preparáty ako stimulatory kostnej novotvorby sa používajú v terapii osteoporózy (OP) už niekoľko desaťročí (14, 17). Indikujú sa hlavne v liečbe primárnej OP s výskytom fraktúr stavcov a sekundárnej OP pri terapii steroidmi, osteogenesis imperfecta dospelých, osteopénii pri plazmocytóme a podobne. Donorom fluoridového iónu sú pro-lieky: fluroid sodný (NaF) a najnovšie monofluorofosfát (MFP) a jeho anorganické, či organické zlúčeniny (dvojsodná soľ monofluorofosfátu, Na<sub>2</sub>-MFP, resp. L-glutamínmonofluorofosfát, G-MFP) (26).

Záujem o fluoridy v terapii osteoporózy vzbudili v 60. rokoch nálezy hypermineralizovaných kostí v oblastiach s vyšším obsahom fluóru v pitnej vode (3). Prvý in vitro dôkaz priameho pôsobenia fluóru na kostné bunky opísali roku 1983 Farley a spol. (8). Jeho anabolický efekt sa dnes vysvetľuje rôznymi mechanizmami. Fluoridový ión pôsobí za spoluúčasti rastových faktorov (IGF-I a TGF) ako mitogénny urýchľovač na prekursorov osteoblastov a osteoprogenitívne bunky, čím dochádza k zmnoženiu počtu osteoblastov. Súčasne nahrádza hydroxylové skupiny v kryštáloch hydroxyapatitu, čím vznikajú väčšie a voči osteoklastickej resorpcii odolnejšie kryštáliky fluoroapatitu (2, 10). Keď sa dosiahnu toxické hladiny, dochádza k poruchám mineralizácie, čo má za následok redukciu pevnosti kosti napriek zvýšenému množstvu kostného tkaniva (skeletová fluoróza) (18).

Nevýhodou preparátov s obsahom NaF je jednak zvýšený výskyt dyspeptických ťažkostí a na druhej strane tvorba nerozpustného CaF<sub>2</sub> pri súčasnom užívaní spolu s kalciovými preparátmi (7). Zmiernenie dyspeptických ťažkostí prinieslo síce podávanie enterosolventných foriem NaF, ale za cenu zníženej biologickej dostupnosti (6, 13). Nový prístup v liečbe osteoporózy predstavujú fluorofosfáty, ktoré neinterferujú v žalúdku s HCl, ani v črevnom trakte s kalciumom a ich znášateľnosť je teda lepšia. Fluór sa z fluorofosfátovej väzby uvoľňuje totiž až v enterocytoch.

Cieľom štúdie bolo overiť gastrointestinálnu toleranciu L-glutamínmonofluorofosfátu u pacientov s manifestnou osteoporózou.

## PACIENTI A METÓDY

Išlo o tolerančnú otvorenú štúdiu trvajúcu 2 mesiace. Do štúdie bolo zaradených 24 pacientov náhodne vybraných zo súboru EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) sledovaných vo VÚRCH Piešťany, u ktorých sa denzitometricky dokázala osteoporóza (T-skóre aspoň v jednej vyšetrovanej oblasti pod -2,5). V súbore bolo 12 žien a 12 mužov s priemerným vekom 68,1 roka (tab. 1). Pacienti boli liečení preparátom Tridinu v dávke 3-krát denne jedna žuvacia tableta, ktorý poskytla firma Rottapharm s.r.o., Monza, Taliansko. Jedna tab-

Tab. 1. Základné charakteristiky súboru.

Charakteristika	
celkový počet	24
z toho muži/ženy	12/12
vek	68,1±10,8 (57-79)
výška	161,3±8,8 (144-176)
hmotnosť	66,3±11,0 (43-87)
trvanie bolestí chrbtice (r)	10,2±6,5 (1-23)
u žien trvanie menopauzy (r)	17,9±5,1 (10-27)

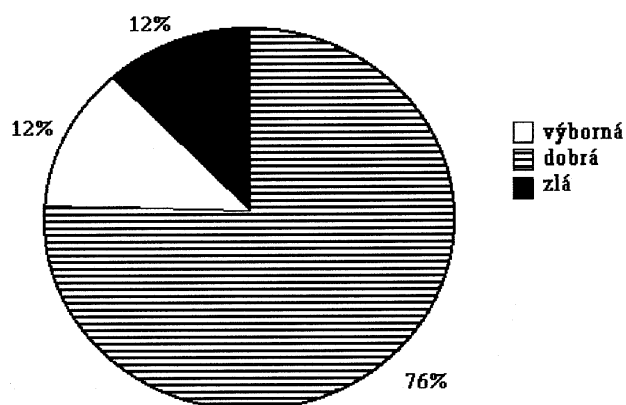
leta Tridinu obsahuje 134,4 mg L-glutamínmonofluorofosfátu (čo zodpovedá 5 mg elementárneho fluóru) a ekvivalentné množstvo 150 mg elementárneho kalcia. Denná dávka teda predstavovala 15 mg elementárneho fluóru a 450 mg elementárneho kalcia. Pacienti nemali svoje doterajšie stravovacie návyky. Pred zaradením do štúdie boli pacienti klinicky vyšetrení, odobrali im krv a moč na stanovenie biochemických parametrov (v sére – kalcium, fosfor, magnézium, ALT, ALP, kreatinín, v druhom rannom moči kostný resorpčný index – Ca/kreatinín). Súčasne sa stanovovali aj špecifické kostné markery: ako marker osteoformácie sa vybral osteokalcín (metóda RIA, OSCAtest BRAHMS Diagnostica GmbH, NSR) a kostný izoenzym alkalického fosfatázy (metóda ELISA, Alkphase-B, Metra, USA) v sére a ako marker osteoresorpcie telopeptidický fragment kolagénu NTx (Osteomark NTx, Ostex International, USA) v druhom rannom moči. V priebehu štúdie absolvovali pacienti dve kontroly a po 2 mesiacoch podávania lieku sa urobilo záverečné zhodnotenie tolerancie (znášateľnosť, compliance, spokojnosť a ochota užívať preparát aj ďalej) a kontrolné odbery. Súčasne sa hodnotila aj bolestivosť chrbtice pomocou vizuálnej analógovej škály a monitoroval sa výskyt nežiaducich účinkov.

Výsledky sledovania sa vyjadrili vo forme mediánu nameraných hodnôt a percentuálnych diferencií od východiskovej hodnoty spolu s minimom a maximom a vyhodnocovali sa neparametrickým párovým Wilcoxonovým testom.

## VÝSLEDKY

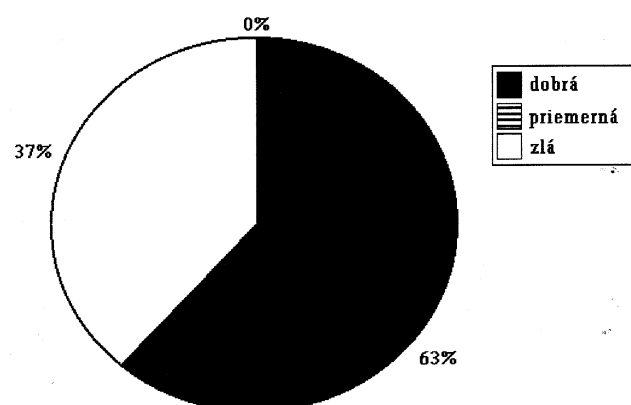
Štúdiu ukončilo 20 (t.j. 83 %) pacientov. Štyria pacienti neprišli na kontrolné vyšetrenie z neznámych dôvodov, ktoré nemalo súvislosť s podávaným liekom (hypertenzná choroba, resp. ischemická choroba srdca).

Znášanlivosť preparátu sa hodnotila zhodne lekárom aj pacientom v 89,5 % ako výborná a dobrá. Zlú znášateľnosť udali len 2 pacienti (obr. 1).



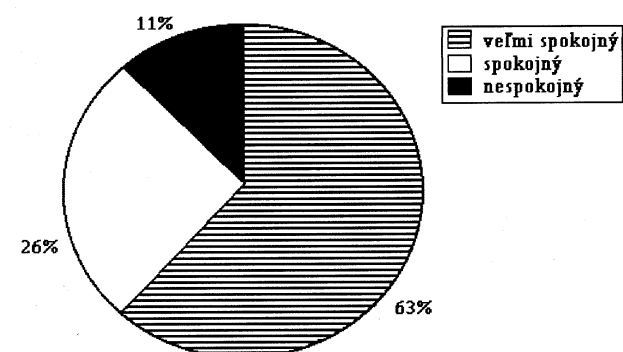
Obr. 1. Znášateľnosť L-glutamínmonofluorofosfátu.

Compliance pacientov bola v 63 % dobrá a v 37 % priemerná (obr. 2).

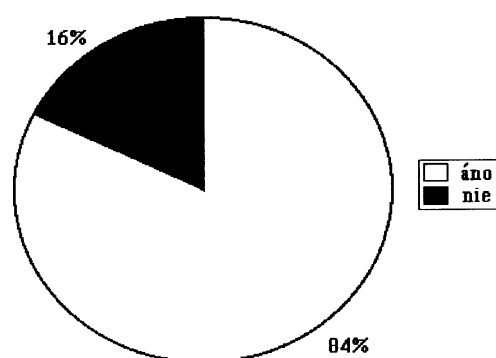


Obr. 2. Compliance pacientov liečených L-glutamínmonofluorofosfátom.

Pacienti boli v 63,2 % s preparátom veľmi spokojní, v 26,3 % spokojní a len 2 pacienti neboli s preparátom spokojní (obr. 3).



Obr. 3. Spokojnosť pacientov s liečbou L-glutamínmonofluorofosfátom.



Obr. 4. Ochota užívať aj naďalej L-glutamínmonofluorofosfát.

Ochotu užívať preparát ďalej vyjadrilo 84,2 % pacientov (obr. 4).

Po 2 mesiacoch podávania sa významne znížila hladina bolestivosti chrbtice meraná pomocou VAŠ (z mediánu 2 na 0,  $p < 0,001$ ). Z markerov kostného obratu došlo k štatisticky významnému zvýšeniu koncentrácie sérového osteokalcínu (z 10,3 na 11,9,  $p = 0,016$ ), aktivita kostného izoenzýmu ALP sa nemenila (23,3, resp. 23,0,  $p = 0,265$ ) a koncentrácia NTx sa významne zvýšila (80,0, resp. 96,9,  $p = 0,088$ ) (tab. 2). Ostatné biochemické parametre (v sére: Ca, P, Mg, ALT, ALP, kreatinín; v moči: Ca/kreatinín) sa menili významne (tab. 3).

Počas podávania sa vyskytli nasledovné nežiaduce účinky: GIT dyskomfort (2 pacienti, 10 %), po jednom (5 %): obštipácia, dysfágia, sucho v ústach a bolesti v epigastriu. Artralgie neudával ani jeden pacient a nevyskytla sa ani jedna fraktúra.

Tab. 2. Hodnoty parametrov kostného obratu počas liečby L-glutamínmonofluorofosfátom.

Parameter	Pred liečbou medián (min-max)	Po liečbe medián (min-max)	% diferencie medián (min-max)	p
<i>Sérum:</i>				
osteokalcín (ng/ml)	10,3 (5,0-23,0)	11,9 (8,2-24,0)	+12 (-26-74)	0,016
bALP (U/l)	23,3 (16,0-45,9)	23,0 (14,4-46,2)	+0,5 (-20-82)	0,275
<i>Moč:</i>				
NTx (mmol/ /mmol kreat.)	80,0 (42,0-342,0)	96,9 (46,3-723)	+17 (-49-394)	0,088

bALP – kostný izoenzým alkalického fosfatázy

NTx – N-telo-peptidický fragment kolagénu

**Tab. 3. Hodnoty vybraných biochemických parametrov počas liečby L-glutamínmonofluorofosfátom.**

Parameter	Pred liečbou medián (min-max)	Po liečbe medián (min-max)	% diferencie medián	P
<i>Sérum:</i>				
Ca (mmol/l)	2,44 (2,07-2,55)	2,37 (2,23-2,54)	-3,2	NS
Mg (mmol/l)	0,79 (0,71-0,85)	0,83 (0,67-0,95)	+9,3	NS
P (mmol/l)	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,9-1,3)	0	NS
kreatinín (mmol/l)	88,0 (72-121)	88,0 (68-114)	-3,3	NS
ALT (mmol/l)	0,3 (0,22-0,79)	0,25 (0,15-0,73)	-10,7	NS
ALP (mmol/l)	2,87 (1,95-5,23)	2,80 (1,89-6,20)	+4,9	NS
<i>Moč:</i>				
Ca/kreatinín (mmol/mmol)	0,29 (0,05-0,79)	0,40 (0,15-0,97)	+12,0	NS

## DISKUSIA

Hoci sa fluoridové preparáty ako stimulatory osteoformácie používajú už niekoľko desaťročí, dodnes sa ich podávanie prijíma nejednoznačne a je predmetom mnohých diskusií (4, 5, 15, 18, 19, 22). Doterajšie štúdie priniesli mnohé diskrepantné výsledky týkajúce sa efektivity liečby a výskytu vedľajších účinkov. Dôvodom boli rôzne chemické a galenické formy použité v štúdiách (roztoky, či tablety jednoduchého NaF, enterosolventné tablety, či pomaly pôsobiace tablety), rôzne dávky a dávkovacie schémy, súčasná liečba vápnikom a vitamínom D (oba tiež v rôznych dávkach).

Najčastejšie sa vyskytujúce vedľajšie účinky liečby fluoridmi opísané v literatúre: gastrointestinálna iritácia (GI) (epigastrická bolesť, nauzea, vracanie, veľmi zriedkavo aj duodenálne ulcerácie a krvácanie), bolestivý syndróm dolných končatín a stresové fraktúry, zriedkavejšie bývajú tendinózy, extraartikulárne kalcifikácie a podobne. GI iritácia vzniká hlavne v dôsledku tvorby agresívnej kyseliny fluorovodíkovej v kyslom prostredí žalúdka. Ukazuje sa, že výskyt týchto účinkov možno znížiť zmenou preparátu (z NaF na MFP), redukciami dávky a dostatočnou suplementáciou kalcia. Mnohé štúdie v minulosti udávali výskyt GI intolerancie pri preparátoch s jednoduchým natriumfluoridom až v 20–40 % (25). Nevyhnutnosť redukovať tieto vedľajšie účinky vyústila do vývoja enterosolventných a pomaly pôsobiacich preparátov NaF, pri ktorých sa však zistila znížená biologická dostupnosť.

S myšlienkou vývoja fluorofosfátov prišiel roku 1983 Erikson a autorom patentu na glutamín-monofluorofosfát bol Senin roku 1988 (12). Efektivitu MFP v liečbe osteoporózy potvrdili viaceré štúdie (1, 11, 24, 25). Výskyt GI intolerancie je pri enterosolventných preparátoch NaF a fluorofosfátov približne 10 % (17, 18). Bolestivý syndróm dolných končatín (v niektorých štúdiách až u 35 % liečených) a stresové fraktúry (približne 5 % liečených) sú zrejme dôsledkom rozvoja sekundárnej hyperparatyreózy alebo osteomalácie (15, 25). Miesta intenzívnejšej osteoformácie kladú totiž zvýšené nároky na kalcium. Pokiaľ sa nezabezpečí jeho dostatočný prísun, dôjde k aktivácii paratyreoidey, alebo k oneskorenaniu mineralizácie.

Vzhľadom na krátke trvanie našej štúdie vieme o jej obmedzených možnostiach zachytiť mnohé vedľajšie účinky. Predpokladáme však, že väčšina GI nežiaducich účinkov by sa v tomto čase už mala prejavíť. Ostatné vedľajšie účinky udávané v literatúre vyžadujú samozrejme dlhší čas sledovania. Výskyt nešpecifického GI dyskomfortu zistený v našej štúdií (10 % prípadov) však zodpovedá hodnotám, ktoré zistili aj iní autori (12, 18, 23).

Ringe a spol. podávali osteoporotickým mužom MFP (15 mg F) a ekvivalent 1000 mg Ca počas troch rokov. Výskyt nežiaducich účinkov v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou kalcium: syndróm bolesti dolných končatín (23 % pri MFP vs. 0 % pri Ca), epigastrická bolesť (7 % pri MFP vs. 23 % pri Ca), hnačky (7 % pri MFP vs. 7 % pri Ca) (23).

Reginster a spol. opísali pri podávaní MFP (ekvivalent 20 mg F) s 1000 mg elementárneho kalcia počas 4 rokov nežiaduce účinky u 15 % pacientov liečených kalcium a len 12 % v skupine liečených MFP (20).

Ani dynamika kostných markerov pri liečbe fluoridmi nie je jednoznačne opísaná.

Výrazná väčšina autorov potvrdila zvýšené hladiny ALP a/alebo osteokalcínu ako výrazu stimulácie osteoformácie (9, 29). Výsledky štúdií týkajúce sa markerov osteoresorpcie sú dosť rozporné, vyplývajú zrejme z rôznej dávky liekov a z rôzneho trvania liečby (9, 11, 16, 20, 21). Situácia je navyše komplikovaná tým, že približne 40 % pacientov liečených fluoridmi však na túto liečbu nereaguje, tzv. non-responders (14). To sa prejavuje nielen absenciou rastu kostnej denzity, ale aj vzostupu ALP. Na druhej strane nadmerný vzostup ALP môže byť signálom začínajúceho deficitu kalcia (sekundárna hyperparatyreóza, osteomalácia). Hoci diferenciálna diagnostika je v tomto prípade veľmi ťažká, pomôckou môže byť pokles kalcúrie a zvyšovanie markerov osteoresorpcie, či PTH v dôsledku hyposaturácie kalcium (17). Zvýšenú aktivitu ALP aj bALP našli Kraenzlin a spol. u pacientov s bolestivým syndrómom dolných končatín (16).

Väčšina autorov monitoruje hladiny osteomarkerov minimálne po 3 mesiacoch a dávka kalcia býva väčšinou 600–1000 mg (11, 20, 23). V našom prípade sme hladiny

markerov vyhodnocovali už po 2 mesiacoch. Aktivity ALP, ani bALP sa významne nemenili, významne zvýšené boli koncentrácie osteokalcínu, čo by mohlo nepriamo poukazovať na to, že osteokalcín je hádam citlivejším a včasnším markerom liečby monofluorofosfátmi ako ALP. K podobnému záveru došli aj Resch a spol. v štúdiu s pomaly pôsobiacim MFP, ktorý podávali 17 pacientom s osteoporózou tiež 2 mesiace (21).

Dosiaľ nie sú z literatúry známe práce, v ktorých by sa na monitorovanie liečby fluoridmi použil parameter NTx. Naše sledovanie je v tomto zmysle originálne. V našej literatúre sme našli takmer významne zvýšené hladiny NTx ( $p=0,088$ ) už po 2 mesiacoch liečby, čo by mohlo svedčiť o možnosti akcelerácie osteoresorpcie (zdanlivo neželanej) u našich pacientov. Celková dávka vápnika pri dávke 3-krát denne jedna tableta bola len 450 mg, čo by mohlo byť u týchto pacientov nedostatočné. Zvýšenie NTx by potom bolo prejavom nedostatku kalcia.

Postupné zvyšovanie iných markerov osteoresorpcie (hydroxyprolín v moči) a kostného resorpčného indexu (kalcium/kreatinín v rannom moči) spolu s nárastom kostnej hmoty pri dlhšom podávaní (2–3 roky) však opisali viacerí autori (20, 24). To vedie k domnienke, že fluoridy pri dlhodobom podávaní zvyšujú celkový kostný obrat (nielen osteoformáciu) s pozitívnou bilanciou kostnej hmoty. Odpovedá to aj nález „horúcich ložísk“, či „vysokého obratu“ na technéciových gamagrafiických snímkach pacientov liečených fluoridmi (27).

Určitou pomôckou v terapii fluoridmi by mohlo byť sledovanie sérovej koncentrácie fluoridu, ktorá by sa mala udržiavať v rozpätí 5–10  $\mu\text{mol/l}$  (1). Zvýšené sérové koncentrácie môžu akcelerovať vznik vedľajších účinkov. Naopak pri nízkej koncentrácii obyčajne nedochádza ku klinicky významnému zvýšeniu kostnej formácie. V našej štúdiu sme však túto sérovú koncentráciu neurčovali.

V závere možno povedať, že L-glutámínmonofluorofosfát je pri krátkodobom podávaní dobre tolerovaný a už po 2 mesiacoch indukuje merateľné zmeny vybraných kostných markerov.

## LITERATÚRA

- Battmann, A., Resch, H., Libanati, C.R., Ludy, D., Fischer, M., Farley, S., Baylink, D.J.:** Serum fluoride and serum osteocalcin levels in response to a novel sustained release monofluoro-phosphate. *Osteoporosis Int*, 1997, č. 7, s. 48–51.
- Bellows, C.G.:** The effects of fluoride on osteoblast progenitors in vivo. *J Bone Miner Res*, 1990, č. 5, s. S101–S105.
- Bernstein, D.S., Cohen, P.:** Use of sodium fluoride in the treatment of osteoporosis. *J Clin Endocrinol*, 1967, č. 27, s. 197–210.
- Dure-Smith, B.A.:** Fluoride treatment for osteoporosis: A review of dose response, duration of treatment, and skeletal sites of action. *Calcif Tissue Int*, 1991, Suppl., č. 49, s. S64–S67.
- Dure-Smith, D.A.:** Evidence that increased bone formation leads to calcium deficiency and peripheral bone loss in fluoride treated patients: Correction with 1,25 vitamin D. *J Bone Miner Res*, 3, 1992, č. 1, s. S160.
- Duursma, S.A.:** Pharmacokinetics of monofluorophosphate. *Res Clin Forums*, 14, 1993, č. 4, s. 21–31.
- Ekstrand, J., Ehrnebo, M.:** Influences of milk products on fluoride bioavailability in man. *Europ J clin Pharmacol*, 1979, č. 16, s. 211–215.
- Farley, J.R.:** Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone forming cells. *Science*, 1983, č. 222, s. 330–332.
- Farley, S.M.:** Fluoride therapy for osteoporosis: Characterization of the skeletal response by serial measurements of serum alkaline phosphatase activity. *Metabolism*, 1987, č. 36, s. 211–218.
- Farley, J.R.:** Mitogenic action(s) of fluoride on osteoblast line cells: Determinants of the response in vitro. *J Bone Miner Res*, 5, 1991, Suppl. 1, s. 107.
- Gambacciani, M., Spinetti, A., Taponeco, F., Piaggese, L., Cappagli, B., Ciaponi, M., Rovati, L.C., Genazzani, A.R.:** Treatment of postmenopausal vertebral osteopenia with monofluorophosphate: A long-term calcium-controlled study. *Osteoporosis Int*, 1995, č. 5, s. 467–471.
- Gennari, C.:** Treatment of postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphates: New evidence. S. 438–439. In: *Proceedings of 4th International Conference on Osteoporosis*. Hong Kong 1993
- Jowsy, J., Riggs, B.L.:** Effect of concurrent calcium ingestion on intestinal absorption of fluoride. *Metabolism*, 27, 1978, s. 971–973.
- Kanis, J.A.:** *Osteoporosis*. Oxford, Blackwell 1994, 254 s.
- Kleerekoper, M., Peterson, E.L., Nelson, D.A.:** A randomized trial of sodium fluorides as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1991, č. 1, s. 155–161.
- Kraenzlin, M.E., Kraenzlin, C.L., Haas, H.G.:** Fluoride treatment of osteoporosis: Biochemical characteristics of response to treatment, side effects and bone loss after discontinuation of treatment. *Osteoporosis Int*, 6, 1996, Suppl. 1, s. 246.
- Libanati, C., Lau, K.H., Baylink, D.:** Fluoride therapy for osteoporosis. S. 1259–1277. In: Marcus, R., Feldman, D., Kelsey, J. (Eds.): *Osteoporosis*. London, Academic Press Limited 1996.
- Meunier, P.J.:** Bone forming agents. *Osteoporosis Int*, 6, 1996, Suppl. 1, s. 94.
- Pak, C.Y.C., Sakhae, K., Adams-Huet, B., Piziak, V., Peterson R.D., Poindexter, J.R.:** Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of randomized controlled trial. *Ann Intern Med*, 123, 1995, s. 401–408.
- Reginster, J.Y., Zegels, B., Meurmans, I., Rovati, L.C., Taquet, A.N., Setnikar, I., Collette, J.:** Monofluorophosphate decreases vertebral fracture rate in postmenopausal osteoporosis: A randomized, placebo-controlled double blind study. *Osteoporosis Int*, 6, 1996, Suppl. 1, s. 239.
- Resch, H., Battmann, A., Libanati, C., Ludy, D.:** Serum fluoride and bone formation parameters in response to a novel sustained release monofluoro-phosphate. *Osteoporosis Int*, 6, 1996, Suppl. 1, s. 236.
- Riggs, B.L.:** Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporosis women: Extended observation and additional analysis. *J Bone Miner Res*, 9, 1994, č. 2, s. 265–275.
- Ringe, J.D., Kipssoven, C., Rovati, L., Setnikar, I.:** Therapy of idiopathic male osteoporosis: A three years study with calcium and low dose intermittent monofluorophosphate. In: *World Congress on Osteoporosis 1996*. *Osteoporosis Int*, 6, 1996, Suppl. 1, s. 96.
- Rizzoli, R., Chevalley, T., Slosman, D.O., Bonjour, J.P.:** Sodium monofluorophosphate increase vertebral bone mineral density in patients

with corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 5, 1995, s. 39–46.

25. **Sebert, J.L., Richard, P., Mennecier, I., Bisser, J.P., loeb, G.:** Monofluorophosphate increases lumbar bone density in osteoporotic patients: A double-masked randomized study. *Osteoporosis Int*, 5, 1995, s. 108–114.

26. **Setnikar, I.:** Monofluorofosfát pri liečbe osteoporózy. *Rheumatologia*, 11, 1997, s. 121–130.

27. **Schultz, E.E.:** Skeletal scintigraphic changes in osteoporosis treated by sodium fluoride. *J Nucl Med*, 25, 1984, s. 651–655.

28. **Štěpán, J.:** Syndrom osteoporózy. Praha, Avicenum 1990, s. 204–206.

29. **Talbot, J.R., Fischer, M.M., Farley, S.M.:** The increase in spinal bone density that occurs in response to fluoride therapy for osteoporosis is not maintained after the therapy is discontinued. *Osteoporosis Int*, 6, 1996, s. 442–447.

Do redakcie došlo 26.1.1998.

Adresa autora: MUDr. P. Masaryk, CSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.

---

## *PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY*

---

# PERKUTÁNNÁ LIEČBA PLATNIČKOVÝCH OCHORENÍ CHRBTICE

J. JEŽÍK

Topoľčany, Prima Print 1997

V týchto dňoch sa dostala na náš knižný trh monografia autora J. Ježíka: Perkutánná liečba platničkových ochorení chrbtice. Neurochirurgické pracovisko z Jeseniovej Lekárskej fakulty UK v Martine začalo ako jediné v Slovenskej republike s touto miniinvazívnou technikou už pred niekoľkými rokmi. Druhý rok prebieha naša spolupráca pri doliečovaní operovaných pacientov, ktorí sú k nám transportovaní po niekoľkých dňoch (z postele na posteľ) po operačnom výkone na reumatologicko-rehabilitačné oddelenie Slovenských liečebných kúpeľov Turčianske Teplice, a.s.

Predstavovaná publikácia znamená prínos v komplexnom pohľade na stále aktuálnejšiu problematiku protrúzií intervertebrálneho disku v lumbálnej oblasti a možnosti miniinvazívnej chirurgickej intervencie.

Obsah práce tvoria viacročné skúsenosti autora, ktoré získal na klinikách v zahraničí a na vlastnom pracovisku. Monografia je rozdelená do 11 kapitol.

V úvodnej časti je názorne interpretovaná topografická anatómia lumbálneho spinálneho skeletu, patofyziológia ochorenia, klinický obraz, rádiologické diagnostické metódy lumbálnej chrbtice doplnené fotografickou dokumentáciou.

V špeciálnej časti sa autor dostáva cez prehľad perkutánných operačných postupov používaných v celosvetovom meradle (keď od r. 1985 do roku 1996 bolo urobených viac ako 80 000 výkonov s úspešnosťou 55–85 %) k perkutánnnej lumbálnej stereotaktickej diskektómii pod CT kontrolou, ktorú sám so svojimi spolupracovníkmi aplikuje na martinskom pracovisku.

Výsledky liečby, ktoré autor dosiahol, svedčia o tom, že úspešne zvládol teoreticky aj prakticky tento nový postup spolu s náročnou technikou a inštrumentáriom. Súčasne stanovil indikačné kritériá a kontraindikácie pre jej použitie. Kriticky hodnotí výsledky operačnej liečby, možné peroperačné a pooperačné komplikácie.

Uvedená monografia aktuálne prispieva k sprostredkovaniu moderných informácií pre lekárov zaoberajúcich sa liečbou pohybového ústrojenstva, ale aj pre pacientov trpiacich protrúziou intervertebrálneho disku v lumbálnej oblasti, a to súčasných i budúcich.

E. AMCHA