

*PÔVODNÁ PRÁCA***MONOFLUOROFOSFÁT PRI LIEČBE OSTEOPORÓZY**

I. SETNIKAR

MONOFLUOROPHOSPHATE FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSISRotta Research Laboratorium S.p.A., Monza, Italy
Odborný riaditeľ: Prof. Dr. med. I. Setnikar**Súhrn**

Najúčinnejším osteoformačným prostriedkom, ktorý máme v súčasnosti k dispozícii pre liečbu osteoporózy osového skeletu, je fluorid.

Pri liečbe osteoporózy a používajú rozličné soli. V súčasnosti sa uprednostňuje monofluorofosfát, pretože má výbornú znášateľnosť, spoľahlivú biodostupnosť a je kompatibilný s kalciovými doplnkami. Nedávna štvorročná štúdia kombinácie monofluorofosfátu a kalcia u žien s postmenopauzálnou osteoporózou potvrdila osteoformačné účinky na lumbálnu chrbticu a proximálny femur a významné zníženie množstva zlomenín stavcov v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá dostávala len kalciové doplnky.

V minulosti sa osteoporóza mužov podceňovala, ale nepochybne je to choroba s rastúcim medicínskym a sociálnym významom. V štúdiu mužov s výraznou osteopéniou, a preto vystaveným vysokému riziku osteoporotických zlomenín bola kombinácia monofluorofosfátu a kalcia účinná pri znižovaní množstva zlomenín stavcov v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorej sa podávali len kalciové doplnky.

Kombinácia monofluorofosfát-kalcium má vo všeobecnosti veľmi dobrú znášateľnosť a ľahko sa zabezpečuje. Zvládanie osteoporózy kombináciou monofluorofosfát-kalcium je relatívne finančne nenáročná, a preto vhodná pre dlhodobú liečebnú aplikáciu, ktorá je pri tejto chorobe potrebná.

Kľúčové slová: osteoporóza, monofluorofosfát, kalcium, klinické štúdie, zlomeniny stavcov, kostná hustota.

Summary

Fluoride is the most effective bone-forming agent currently available for the treatment of axial osteoporosis.

Different fluoride salts are available for the treatment of osteoporosis. Among these, monofluorophosphate is presently preferred because it is well tolerated, it has a reliable bioavailability and is compatible with calcium supplements. A recent 4-year study with the monofluorophosphate-calcium combination Tridin[®] in women with postmenopausal osteoporosis confirmed the bone-forming effects in the lumbar spine and in the proximal femur, and the significant reduction in vertebral fracture rate versus the control group treated with calcium supplement only.

Male osteoporosis was underestimated in the past, but it is surely a disorder of growing medical and social importance. In a study conducted on males with pronounced osteopenia and therefore exposed to a high risk of osteoporotic fractures the monofluorophosphate-calcium combination Tridin[®] was found effective in reducing vertebral and non-vertebral fractures versus a control group treated with calcium supplement only.

The monofluorophosphate-calcium combination is generally well tolerated and is easily manageable. The treatments of osteoporosis with the monofluorophosphate-calcium combination Tridin[®] is relatively inexpensive and therefore suitable for the long-term therapies needed in this disorder.

Key words: osteoporosis, monofluorophosphate, calcium, clinical studies, vertebral fractures, bone mineral density.

ÚVOD

Osteoporóza je systémová choroba kostry, ktorú charakterizuje nízke množstvo kostnej hmoty a zhoršenie mikroarchitektúry kostného tkaniva, čo má za následok zvýšenú krehkosť kostí a ich náchylnosť k zlomeninám (2).

INTRODUCTION

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fractures (2).

Osteoporózu v súčasnosti pokladajú medzinárodné aj národné zdravotnícke ustanovizne, lekári aj verejnosť za jedno z hlavných zdravotných ohrození. Príčinou osteoporózy je strata kostných minerálov, ktoré ubúdajú najmä u žien po menopauze, no aj u mužov starších ako 60—70 rokov. Najprv je postihnutá trabekulárna kosť, čo znamená, že sa objavuje osteoporóza stavcov a zlomeniny stavcov, ktoré signalizujú, že stav je klinicky závažný. V staršom veku sú najdôležitejšími socioekonomickými aspektmi zlomeniny bedra.

Osteoporóza je choroba, ktorá invalidizuje. Starnutie populácie a životný štýl v bohatých spoločnostiach zvýšili počet zlomenín spôsobených osteoporotickou krehkosťou do dramatických rozmerov. Osteoporózu sprevádza utrpenie, morbidita, invalidita, úmrtnosť a veľmi vysoké socioekonomické náklady. V nasledujúcich desaťročiach sa vo všetkých rozvinutých krajinách zvýši počet ľudí v starších vekových kategóriách, osteoporóza dosiahne rozmery epidémie a, ak sa nevykonajú okamžité a rzné opatrenia, stane sa pre spoločnosť neznesiteľným finančným bremenom. Povinnosťou zdravotníckych ustanovizní a lekárov je preto už teraz vyvinúť úsilie pri prevencii a liečbe osteoporózy.

Osteoporóze sa dá predchádzať a možno ju vyliečiť. Z tohto hľadiska je dôležitá včasná diagnostika. Ohrození ľudia musia prejsť na vhodný životný štýl, zmeniť stravovacie návyky a začať užívať lieky. V súčasnosti sú pre liečbu osteoporózy k dispozícii rozličné typy liekov: lieky, ktoré zabraňujú kostnej resorpcii (estrogény, kalcitoníny, bifosfonáty) a lieky, ktoré stimulujú tvorbu kostí (fluoridy, anabolické steroidy, PTH). Výber vhodného lieku závisí od potrieb jednotlivého pacienta. Všetci pacienti s osteoporózou musia dostávať kalciové doplnky, aby sa vykompenzovala zvýšená strata minerálov a aby sa dodal materiál na posilnenie kostí. Medzi osteoformačnými liekmi je v súčasnosti najúčinnjším dostupným prostriedkom pre liečbu osteoporózy osového skeletu fluorid (1). Aktívnym princípom fluoridu je fluoridový ión, ktorý pôsobí na kosť dvoma spôsobmi. Fluorid posilňuje kostný minerál hydroxyapatit, keď izomorfsky nahrádza skupiny -OH na "voľných miestach" hydroxyapatitu, čím sa vytvorí fluoroapatit. Fluoroapatit je odolnejší voči kostnej resorpcii osteoklastmi a produkuje silnejšie kostnotvorné piezoelektrické prúdy (4). Základným účinkom fluoridu je však stimulácia osteoblastov, a to inhibíciou kyslej fosfatázy osteoblastov a následným zvýšením fosfotyrozových proteínov, silných stimulantov osteoblastickej proliferácie a ich biosyntetických aktivít, čím sa vytvárajú makroproteíny organickej matrix kosti (3).

Pro-lieky, ktoré sa používajú na dodávanie fluoridového iónu, sú fluorid sodný (NaF) a monofluorofosfáty (MFP). NaF bol prvým použitým fluoridovým pro-liekom. Poškodzuje však žalúdok a nie je kompatibilný s kalciovými soľami. Nedávno uvedené MFP žalúdok dobre znáša, sú kompatibilné s kalciovými soľami a poskytujú dobrú a spoľahlivú biodostupnosť fluoridového iónu (11). Široko používaným prípravkom MFP je kombinácia s glukonátom vápenatým

Osteoporosis is recognized as one of the major health issues by the international and national health authorities, by the medical profession and by the general public. Osteoporosis is due to bone mineral loss, which occurs in postmenopause in women, and after the age of 60 70 years in man. Firstly mainly cancellous bone is affected and therefore vertebral osteoporosis and vertebral fractures are the first assume clinical significance. Later in life hip fractures become the clinically and socio-economic most important aspect.

Osteoporosis is a crippling and invalidating disease. Aging of population and life style in the affluent societies have increased osteoporosis fragility fractures to dramatic proportions, with suffering, morbidity, invalidity and mortality and very high socio-economic costs. In the next decades in all developed countries due to the increase of the aged population osteoporosis will reach epidemic proportions and unbearable financial burdens for the community unless energetic provisions are immediately taken. It is therefore the duty of the health authorities and of the medical profession to make any effort in order to prevent and to cure osteoporosis.

Osteoporosis can be prevent and can be cured. For this purpose an early diagnosis must be made, and the people at risk must adopt appropriate life style, diet and medicaments. Different types of medicaments are available for osteoporosis, classified as drugs which inhibit bone resorption (estrogens, calcitonins, biphosphonates) and drugs which stimulate bone formation (fluorides, anabolic steroids, PHT). The selection of the appropriate medicament must be made on the basis of the needs of the individual patient. All osteoporotic patients must receive a supplement of calcium in order to compensate the increased mineral loss and to provide material to strengthen the bone.

Among the bone forming drugs fluoride is the single most effective agent currently available for the treatment of axial osteoporosis(1). The active principle of fluoride is the fluoride ion itself which has two actions on bone. Fluoride strengthens the bone mineral hydroxyapatite isomorphically replacing the HO groups in the "open spaces" of hydroxyapatite to from fluorapatite. Fluorapatite is more resistant to bone resorption by osteoclasts and produces stronger bone-forming piezoelectric currents (4). The principal effect of fluoride, however, consist in the simulation of the osteoblasts, which occurs by the inhibition of the acid phosphatase of the osteoblasts and the following increase of phosphotyrosil proteins which are potent stimulants of osteoblastic proliferation and of their biosynthetic activities to produce the macroproteins of the organic matrix of the bone (3).

The prodrugs used to supply fluoride ion are sodium fluoride (NaF) and the monofluorophosphates (MFP). NaF was the first fluoride prodrug used. It provokes gastric damages and is not compatible with calcium salts. The more recently introduces MFP are well tolerated by the stomach,

a citrátom vápenatým (Tridin^R). Tridin^R obsahuje v jednej žuvacej tablete ekvivalent 5 mg elementárneho F a 150 mg elementárneho Ca. Má tú výhodu, že v jednej tablete sa dodá fluorid a zároveň optimálne množstvo kalcia. Nasledujú výsledky dvoch nedávnych klinických štúdií, ktoré poukazujú na účinnosť a bezpečnosť kombinácie MFP+Ca.

ŠTÚDIA 1

Monofluorofosfát kombinovaný s kalcium pri postmenopauzálnnej osteoporóze (6)

PACIENTI A METÓDY

V randomizovanej prospektívnej štúdií kontrolovanej kalcium a dvojito zaslepenej sa u pacientok s postmenopauzálnou osteoporózou vyhodnocovali účinky každodennej liečby MFP+Ca v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá dostávala len kalciové doplnky.

Do štúdie bolo zaradených 200 postmenopauzálnych pacientok s T-skóre L2—L4 < -2,5. Pacientom boli náhodne priradené nasledovné druhy liečby:

- monofluorofosfát a kalciové doplnky (MFP+Ca) denne ekvivalent 20 mg elementárneho F + ekvivalent 1000 mg elementárneho Ca,
- len kalciové doplnky (Ca): denne ekvivalent 1000 mg elementárneho Ca.

Všetky ostatné lieky na osteoporózu boli vylúčené okrem substituúnej hormónovej terapie, ak ju pacientka mala predpísanú z iných dôvodov.

Trvanie štúdie: 4 roky kontinuálnej liečby.

Sledovali sa nasledovné parametre:

— každých 6 mesiacov: BMD (kostná hustota) L2—L4 a nedominantného bedra metódou DXA, kostný koenzým alkalické fosfatázy v sére a pomer močového hydroxyprolínu/kreatinínu v rannom dvojhodinovom moči;

— ročne: laterálna röntgenová snímka chrbtice, aby sa zaznamenali nové fraktúry definované ako 20 % alebo 4 mm pokles výšky stavcov.

Štatistická analýza sa urobila u všetkých pacientov pôvodne zaradených do štúdie nielen u tých, ktorí liečbu dokončili.

VÝSLEDKY

Charakteristiky pacientov rozdelených na dve skupiny sú v tabuľke 1. Medzi týmito dvoma skupinami sa nenašli významné rozdiely v žiadnej zo zaznamenaných charakteristík.

Účinky na BMD L2—L4 sú na obrázku 1. Lumbálna BMD u pacientov liečených len kalciovými doplnkami sa v porovnaní s pôvodnými hodnotami za 4 roky štúdie vý-

are compatible with calcium salts and provide a good and reliable bioavailability of the fluoride ion (11). A widely used MFP preparation is a combination with calcium gluconate and calcium citrate (Tridin^R). Tridin^R contains in one chewable tablet the equivalent of 5mg of elementar F and 150 mg of elementar Ca. It has the advantage to supply in one tablet optima proportion of calcium. The following are the results obtained in two recent clinical trials to show the efficacy and safety of the MFP+Ca combination.

STUDY 1

Monofluorophosphate combined with calcium in postmenopausal osteoporosis (6)

PATIENTS AND METHODS

In a randomized, prospective, calcium reference controlled, double-blind, parallel-group study on patients with postmenopausal osteoporosis the effects were evaluated of a daily treatment with MFP-Ca vs. a control group treated with Ca supplement only. Enrolled were 200 postmenopausal patients with a L2—L4 T score < -2.5. The patients were randomly assigned to the following treatments:

- monofluorophosphate and calcium supplement (MFP+Ca): Daily MFP 20 mg eq. F+1000 mg eq. Ca,
- other treatments for osteoporosis were excluded, with exception of HRT if already used by the patients and prescribed for other reasons.

The study duration was 4 years of continuous treatment.

Recorded was the following:

— every 6 months: BMD of L2—L4 and of the non-dominant hip by DXA; serum bone alkaline phosphatase and urinary hydroxyproline/creatinine ratio in the 2-hour morning urine.

Yearly:

— lateral X-ray of spine in order to record new fractures defined as a 20 % or a 4mm decrease in any height of vertebral bodies.

The statistical analysis were made on the intention-to-treat patients.

RESULTS

The characteristics of the patients of the two groups are shown in table 1. There were no significant differences between the two groups in any of the characteristics recorded.

The effects on the L2—L4 BMD are shown in figure 1. The lumbar BMD in the patients treated with the calcium supplement only did not significantly change versus the initial values throughout the 4years of study. Conver-

znamne nezmenila. Naopak u pacientov liečených monofluorofosfátom a kalciovými doplnkami sa pozoroval kontinuálny prírastok lumbálnej BMD, ktorá bola vyššia ako u kontrolných osôb už po 6 mesiacoch liečby a po 4 rokoch dosiahla +10 % východiskovej hodnoty. Účinky na biochemické markery kostnej výmeny sú na obrázku 2. Osoby liečené len kalciovými doplnkami zaznamenali výrazný pokles kostnej alkalické fosfatázy v sére, čo poukazuje na inhibíciu osteoformácie pri liečbe kalciom. Naopak spolupodávanie MFP osteoformáciu stimuluje. Účinky na pomer močového hydroxyprolínu/kretinínu boli v oboch skupinách podobné a potvrdili známy vzostup kostnej resorpcie u postmenopauzálnych žien.

Na obrázku 3 sú zmeny celkovej BMD bedra, kde vidieť malý vzostup nad východiskové hodnoty u pacientov, ktorí dostávali len kalciové doplnky a o niečo výraznejší vzostup pacientov, ktorí dostávali aj MFP. V posledných dvoch rokoch štúdie mali rozdiely tendenciu k významnosti.

Výsledky zlomenín stavcov sú na obrázku 4. Počas 4 rokov bolo množstvo zlomenín stavcov v skupine liečenej Ca 10 % a v skupine liečenej MFP+Ca 2,4 %, pričom rozdiel bol klinicky relevantný a štatisticky vý-

sely the patients treated with monofluorophosphate and calcium supplement showed a continuous increase in lumbar BMD, which was above the controls already after 6 months of treatment and reached a +10 % over the baseline after 4 years.

The effects on the biochemical markers of bone turnover are shown in figure 2. Under calcium supplement only there was a notable decrease of serum bone alkaline phosphatase showing an inhibition of bone formation by the calcium treatment. Conversely the co-administration of MFP stimulated bone formation. The effects on the urinary hydroxyproline/creatinine ratios were similar in the two groups and confirmed the well known increase of bone resorption in postmenopausal women.

In figure 3 the changes in total hip BMD showed a small increase over the baseline in the patients receiving only the calcium supplement, and a little more pronounced increase in the patients receiving also MFP. In the two last study years the differences showed a trend to become significant.

The vertebral fracture rate is shown in figure 4. During the 4 years the vertebral fracture rate in the Ca group was in the MFP+Ca group it was 2.4 %, with a clinically relevant and statistically significant difference (Fisher's $P < 0.05$). There was no significant difference in non vertebral fractures (table 2).

Tab. 1. Charakteristiky pacientov v štúdiu Reginstera a spol. (6).
Tab. 1. Characteristics of the patients in the Reginster et al. (6).

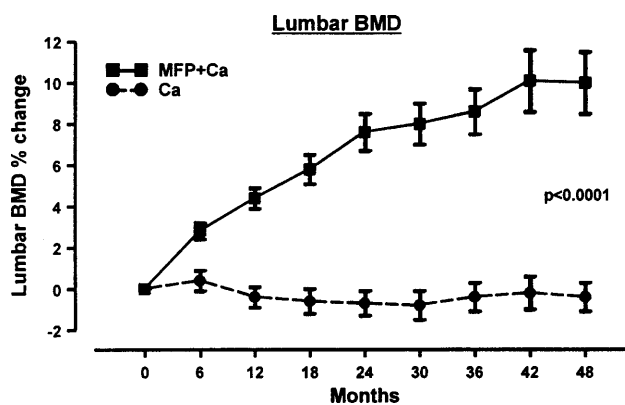
	Skupina MFP+Ca Group MFP+Ca	Ca
Počet pacientov Number of patients	100	100
Priemerný vek (roky) Median age (yrs)	63	63
Priemerný vek menopauzy (roky) Median age at menopause (yrs)	50	50
Pacienti so zlomeninami stavcov pri zaradení do štúdie* (n) Patients with vertebral fractures at enrolment* (n)	4	3
Pacienti, ktorí majú nasadenú HRT** (n) Patients taking HRT** (n)	13	11
Priemer (±SE) BMD (g/cm ²): Mean (±SE) BMD (g/cm ²):		
Lumbálna chrbtica Lumbar spine	795±8	788±9
Celkový bedrový kĺb Total hip	752±10	751±10
Priemer (±SE) BAP (ng/ml) Mean (±SE) BAP (ng/ml)	10,9±0,4	11,6±0,3
Priemer (±SE) HOPr/Cr Mean (±SE) HOPr/Cr	15,1±0,6	15,2±0,7

* Podľa Meltona-Riggsa 25 % neupraveného algoritmu

By Melton-Riggs 25 % unadjusted algorithm

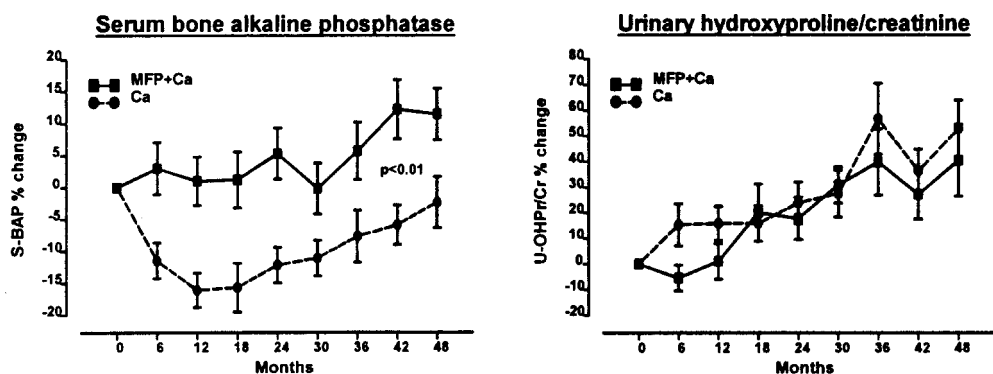
** Pri zaradení do štúdie a/alebo v akomkoľvek čase sledovania po ukončení štúdie

At enrolment and/or at any time during follow-up



Obr. 1. Zmeny BMD L2—L4 v percentách zaznamenaných počas 4 rokov metódou DXA u pacientov liečených samými kalciovými doplnkami (Ca) alebo kombináciou monofluorofosfátu a kalciovými doplnkami (MFP+Ca). Priemer a štandardné chyby. Lumbar BMD — lumbálna BMD, lumbar BMD % change — % zmeny lumbálnej BMD, months — mesiace.

Fig. 1. Percent changes of L2—L4 BMD recorded over 4 years by DXA in patients treated with the calcium supplement alone (Ca) or with monofluorophosphate and calcium supplement (MFP+Ca). Averages and standard errors.



Obr. 2. Percentuálne zmeny kostnej alkalickéj fosfatázy v sére a pomere močového hydroxyprolínu/kreatinínu meraného počas 4 rokov u pacientov liečených samými kalciovými doplnkami (Ca) alebo kombináciou monofluorofosfátu a kalciových doplnkov (MFP+Ca). Priemer a štandardné chyby. Serum bone alkaline phosphatase — kostná alkalická fosfatáza v sére, urinary hydroxyproline/creatinine — močový hydroxyprolín/kreatinín, S-BAP % change — percentuálna zmena S-BAP, U-OHPr/Cr % change — percentuálna zmena U-OHPr/Cr, months — mesiace.

Fig. 2. Percent changes in serum bone alkaline phosphatase and in urinary hydroxyproline/creatinine ratio measured over 4 years in patients treated with the calcium supplement alone (Ca) or with monofluorophosphate and calcium supplement (MFP+Ca). Averages and standard errors.

znamný (Fišerov test, $p < 0,05$). Pri zlomeninách iných kostí ako stavcov nebol tento rozdiel významný (tab. 2). Oba typy liečby boli rovnako dobre znášateľné. Nežiaduce účinky sa prejavili len gastrointestinálnymi ťažkosťami v oboch skupinách. Rozdiely vzhľadom na incidenciu, typ a závažnosť sa nepozorovali. V skupine liečenej Ca odišlo zo štúdie pre nežiaduce účinky 15 % a v skupine liečenej MFP+Ca 12 %. Zdá sa teda, že liečba MFP+Ca je lepšie znášateľná ako sama liečba Ca. Rozdiel však nebol významný.

ZÁVER

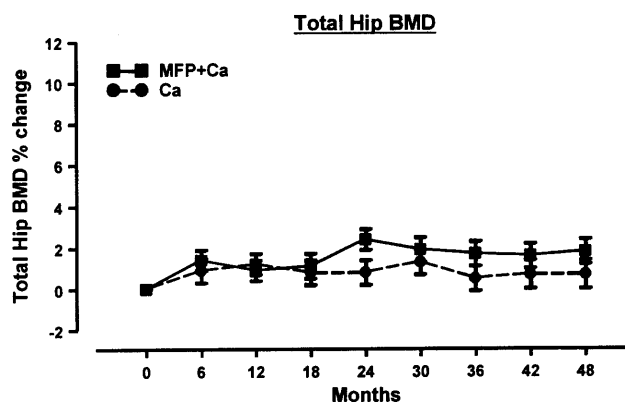
— Počas 4 rokov liečby postmenopauzálnnej osteoporózy denným podávaním MFP (20 mg ekvív. F) kombinovaného s kalciom (1000 mg ekvív. Ca) sa v porovnaní s liečbou len kalciovými doplnkami významne zredukovali zlomeniny stavcov (o 76 %).

— Tento účinok sa dosiahol vďaka miernemu, no kontinuálnemu zvyšovaniu osteoformácie a kostnej hustoty na úrovni chrbtice.

— Kostná hustota bedra mala v skupine MFP+Ca v porovnaní so skupinou Ca tendenciu rásť, no rozdiel nebol významný.

— Z hľadiska miesta a incidencie nestavcových zlomenín sa nenašiel žiaden rozdiel.

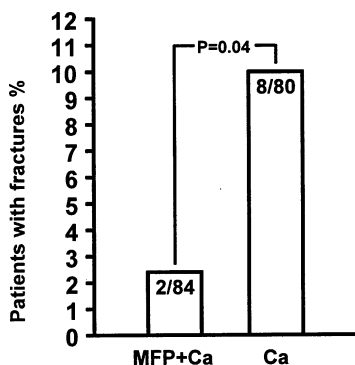
— Oba typy liečby boli dobre znášateľné. Vzhľadom na incidenciu a typ nežiaducich účinkov alebo prerušenia podávania lieku sa nezistil žiaden rozdiel.



Obr. 3. Zmeny v celkovej BMD bedra merané počas 4 rokov u pacientov liečených samými kalciovými doplnkami (Ca) alebo kombináciou monofluorofosfátu a kalciových doplnkov (MFP+Ca). Priemer a štandardné chyby. Total Hip BMD — celková BMD bedrového kĺbu, total Hip BMD % change — percentuálna zmena celkovej BMD bedrového kĺbu, months - mesiace.

Fig. 3. Changes in total hip BMD recorded over 4 years in patients treated with calcium supplement alone (Ca) or with monofluorophosphate and calcium supplement (MFP+Ca). Averages and standard errors.

The two treatments were equally well tolerated. The adverse events were mainly represented by gastrointestinal complaints in both groups, without differences with regard to incidence, type and severity. The drop-outs for adverse reactions were 15 % in the Ca group and 12 % in the MFP+Ca group. The MFP+Ca treatment seemed therefore better tolerated than Ca alone. The difference was not significant.



Obr. 4. Počet pacientov so zlomeninami stavcov počas 4 rokov štúdie (6). Patients with fractures % — pacienti so zlomeninami v percentách.

Fig. 4. Number of patients with vertebral fractures during 4 years of study (6).

ŠTÚDIA 2

Monofluorofosfát s kalciovými doplnkami pri osteoporóze mužov (7)

V minulosti sa prevalencia osteoporózy mužov a jej socioekonomický dopad podceňovali a len nedávno sa pripustilo, že osteoporotické zlomeniny u mužov tvoria aspoň 10 % všetkých osteoporotických zlomenín (5, 9). Cieľom tejto štúdie bolo overiť, či nízke dávky monofluorofosfátu kombinovaného s kalcium dokážu zvýšiť kostnú hustotu na rozličných miestach skeletu a zabrániť krehkokostným zlomeninám.

PACIENTI A METÓDY

Do štúdie bolo zaradených 60 pacientov — mužov vo veku 30—70 rokov s T-skóre L2—L4 < -2,5 merané metódou DXA a bez zlomenín stavcov, t.j. pacienti s "jednoduchou" vertebrálnou osteoporózou podľa definície WHO prijatej na poslednej konsenzuálnej konferencii (Consensus Development Conference) (2). Pacienti boli náhodne priradení do dvoch skupín s nasledovnými typmi liečby:

Skupina liečená MFP+Ca

Pacienti tejto skupiny dostávali denne MFP v dávke ekvivalentnej 15 mg F a kalciové doplnky v dávke ekvivalentnej 950 mg Ca. Po 3 mesiacoch bolo podávanie MFP prerušené a pacienti dostávali denne jeden mesiac ekvivalent 1000 mg Ca. Potom sa podávanie kombinácie MFP+Ca obnovilo na ďalšie 3 mesiace, opäť sa na mesiac prerušilo, a tak to pokračovalo 3 roky.

CONCLUSIONS

— In a 4-year treatment of postmenopausal osteoporosis daily MFP (20 mg eq. F) combined with calcium (1000 mg eq. Ca) significantly reduced by 76 % the vertebral fracture rate as compared to calcium supplement only.

— The effect was achieved by a moderate but continuous increase in bone formation and bone mineral density at the spinal level.

— The bone mineral density of the hip tended to an increase in the MFP+Ca group over that of the Ca group, without significant difference.

— No difference was found with regard to the site and incidence of non vertebral fractures.

— Both treatments were well tolerated. No difference was found with regard to incidence and type of adverse events or drug discontinuation.

STUDY 2

Monofluorophosphate with calcium supplement in osteoporosis in males (7)

In the past the prevalence and the socioeconomic impact of osteoporosis in males were underestimated and only recently it was acknowledged that osteoporosis fractures in males represents at least 10 % of all osteoporosis fractures (5, 9). The aim of the study was to prove whether low doses of monofluorophosphate combined with calcium are able to increase bone mineral density at skeletal sites and to prevent fragility fractures.

PATIENTS AND METHODS

Enrolled were 60 male patients, with an age 30—70 years, an L2—L4 T-score < -2.5 by DXA and absence of vertebral fractures, i.e. "simple" vertebral osteoporosis according to the who definition adopted also in the last Consensus Development Conference (2). The patients were randomly assigned to two treatment groups.

Group treated with intermittent MFP+Ca

The patients of this group received daily MFP in a dose equivalent to 15 mg of F and calcium supplement in a dose equivalent to 950 mg of Ca. After 3 months MFP was discontinued and the patients received for 1 month daily 1000 mg equivalents of Ca supplement. Then the daily MFP+Ca treatment was resumed again for 3 months, interrupted of 1 month and so on for 3 years.

Group treated with calcium supplement (Ca)

The patients received daily or 3 years a calcium supplement equivalent to 1000 mg of Ca.

Tab. 2. Nestavcové zlomeniny počas štyroch rokov (v zátvorkách sú čísla pre pacientov/roky x 100).

Tab. 2. Non vertebral fractures during 4 years (in brackets the figures for patients/years x 100).

Skupina* Group	MFP+Ca	Ca
pacienti so zlomeninami (n) patients with fractures (n)	12 (3,6)	11 (3,4)
zlomeniny (n) fractures (n)	15 (4,5)	13 (4,0)
miesto (pacient n) site (patient n)		
bedrový kĺb hip	1	1
zápästie wrist	5	2
paža upper arm	0	1
noha alebo patella leg or patella	2	1
členok, noha od členka nadol ankle, foot, toe	4	5
prsty na nohách ankle, foot, toe		
rebro rib	2	1
hrudná kosť sternum	1	0
tvár face	0	1

* 100 pacientov na skupinu

100 patients per group

Skupina MFP+Ca: 335 pacientorokov následného sledovania

Group MFP+Ca: 335 patient-years of follow-up

Skupina Ca: 324 pacientorokov následného sledovania

Group Ca: 324 patient-years of follow-up

Skupina liečená kalciovými doplnkami (Ca)

Pacienti denne 3 roky dostávali kalciové doplnky ekvivalentné 1000 mg Ca. Zaznamenávali sa nasledovné parametre:

— každých 6 mesiacov: kombinované skóre bolesti — pohyblivosti (8), BMD L2—L4 metódou DXA;

— každý rok: laterálna röntgenová snímka torakálnej a lumbálnej chrbtice, aby sa zaznamenali nové zlomeniny stavcov; nestavcové zlomeniny; koncové body; incidencia nových zlomenín stavcov; BMD L2—L4; incidencia nestavcových zlomenín.

Štatistická analýza sa robila u všetkých pacientov pôvodne zaradených do štúdie.

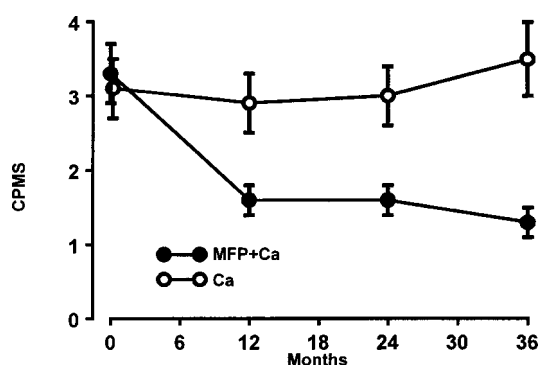
VÝSLEDKY

Charakteristiky pacientov sú v tabuľke 3. Tieto dve skupiny boli homogénne vzhľadom na vek, telesnú hmotnosť, postavu a bolestivosť.

Tab. 3. Charakteristiky pacientov v štúdiu Ringeho a spol. (7).

Tab. 3. Characteristics of the patients in the Ringe et al. study (7).

Skupina Group	MFP+Ca	Ca
počet number	30	30
vek (roky) age (yrs)	52±8	52±7
hmotnosť (kg) weight (kg)	77±10	73±7
výška (cm) height (cm)	175±6	174±6
Bolesť chrbta pri oddychu Back pain at rest		
áno yes	18	16
nie no	12	14



Obr. 5. Účinky na skóre bolesti a pohyblivosti. Priemerné a štandardné odchýlky. Months — mesiace.

Fig. 5. Effects on the composite pain-mobility score. Averages and standard errors. Months — mesiace.

Recorded was the following:

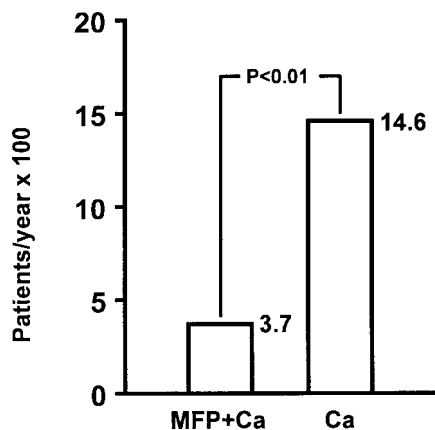
— every 6 months: combined pain-mobility score (8); BMD of L2—L4 by DXA;

— every year: lateral X-graph of thoracic and lumbar spine in order to record new vertebral fractures.; extravertebral fractures; end points; L2—L4 BMD; incidence of extravertebral fractures.

The statistic analyses were made on the intention-to-treat patients.

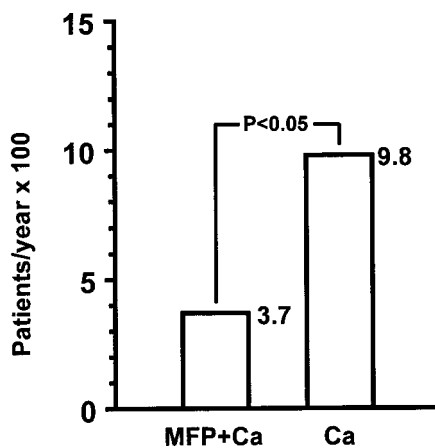
RESULTS

The characteristics of the patients are shown in table 3. The two groups were homogeneous with regard to age, body weight, stature and presence of pain.



Obr. 7. Incidencia nových zlomenín stavcov počas 3 rokov trvania štúdie (7). Patients/years x 100 — pacienti/roky x 100.

Fig. 7. Incidence of new vertebral fractures during 3 years of study (7).



Obr. 8. Incidencia nestavcových zlomenín. Patients/years x 100 — pacienti/roky x 100.

Fig. 8. Incidence of non vertebral fractures.

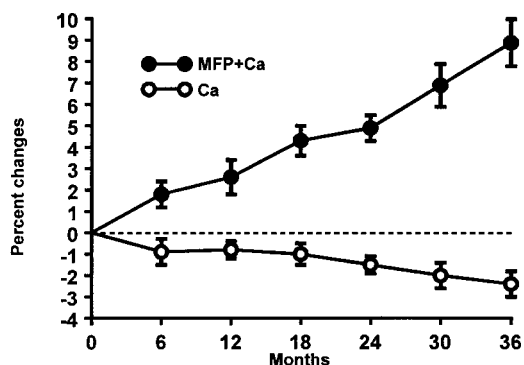
Účinky liečby na skóre bolesti a pohyblivosti sú na obrázku 5. Samy kalciové doplnky nepriniesli pacientom úľavu od bolesti, ani nezlepšili pohyblivosť. Naopak liečba kombináciou MFP+Ca významne zredukovala zložené skóre bolesti a pohyblivosti (o 50 %), pacientom sa pozoruhodne ulavilo od bolesti a pohyblivosť sa zlepšila.

Na obrázku 6 sú účinky na BMD L2—L4. Pri liečbe len kalciovými doplnkami sa zaznamenala progresívna významná strata minerálov asi o 0,6 % za rok. Naopak liečba kombináciou MFP+Ca podnietila kontinuálne zvyšovanie BMD asi o 3 % za rok. Rozdiel medzi pôvodnou BMD a BMD navyše v skupine Ca je veľmi významný ($p < 0,0001$).

Incidenca nových zlomenín stavcov je na obrázku 7. Incidenca nových zlomenín stavcov vypočítaných na pacientov za sto rokov bola v skupine liečenej len kalcium 14,6 a v skupine pacientov, ktorým sa podával MFP+Ca

Tab. 4. Nežiaduce účinky na liek.

Skupina Ca CA group
7 pacientov (23 %) s epigastrickými symptómami, zmizli spontánne 7 patients (23 %) with epigastric symptoms, disappeared spontaneously
2 pacienti (7 %) s epizódami hnačky 2 patients (7 %) with episodes of diarrhea
Nedokončili štúdiu pre nežiaduce účinky liekov: 0 Drop-outs due to ADR: 0
Skupina MFP+Ca MFP+Ca group
7 pacientov (23 %) so syndrómom bolesti dolných končatín, u všetkých pacientov spontánne zmizol 7 patients (23 %) with lower extremity pain syndrome, disappeared spontaneously in all patients
2 pacienti (7 %) s epigastrickými symptómami, zmizli spontánne 2 patients (7 %) with epigastric symptoms, disappeared spontaneously
2 pacienti (7 %) s epizódami hnačky 2 patients (7 %) with episodes of diarrhea
Nedokončili štúdiu pre nežiaduce účinky liekov: 0 Drop-outs due to ADR: 0



Obr. 6. Percentuálne zmeny BMD L2—L4 u pacientov, ktorí dostávali len kalciové doplnky, a u pacientov, ktorí dostávali MFP+Ca. Priemerné a štandardné odchýlky. Percent changes — percentuálne zmeny, months — mesiace.

Fig. 6. Percent changes of L2—L4 BMD under calcium supplement alone and under MFP+Ca. Averages and standard errors.

The effects of the treatments on the composite pain-mobility score are shown in figure 5. The calcium supplement alone did not relieve pain or improve mobility. Conversely the treatment with MFP+Ca significantly reduced by about 50 % the composite pain mobility score, showing that pain was notably relieved and mobility improved.

Figure 6 shows the effects of L2—L4 BMD. Under the treatment with calcium supplement alone there was a progressive significant loss of minerals, of about 0.6 % per year. Conversely the treatment with MFP+Ca provoked a continuous increase of BMD, of about 3 % per year. The diffe-

3,7. Táto 75 % redukcia zlomenín stavcov je štatisticky významná ($p < 0,01$), klinicky relevantná a dôležitá. Incidencia nestavcových zlomenín je na obrázku 8 a bola 9,8 na 100 pacientov/rok v skupine Ca a 3,7 v skupine MFP+Ca. Rozdiel je štatisticky významný ($p < 0,05$). Nemožno však uzavrieť, že táto 62 % redukcia bola spôsobená zvýšením sily kostí, pretože nestavcové zlomeniny závisia hlavne od pádov a pády majú mnoho kauzálnych príčin.

ZNÁŠANLIVOSŤ

Oba typy liečby boli dobre znášané a nebol medzi nimi štatisticky významný rozdiel (tab. 4). Nezaznamenali sa žiadne závažné nežiaduce reakcie. Pre nežiaduce reakcie nikto neprerušil liečbu.

ZÁVER

Režim prerušovanej liečby monofluorofosfátom+kalcium tri roky u pacientov — mužov s osteoporózou:

- významná úľava od bolesti a zlepšená pohyblivosť,
- významne zvýšené BMD na miestach trabekulárnej a kortikálnej kosti,
- významne znížené množstvo zlomenín stavcov,
- významne znížené množstvo nestavcových zlomenín,
- veľmi dobrá znášanlivosť počas troch rokov liečby.

Prerušovaný režim nízkych dávok MFP kombinovaný s doplnkami kalcia predstavuje teda účinnú a bezpečnú liečbu, ktorá dokáže zredukovať stavcové zlomeniny, možno tiež nestavcové zlomeniny, uľaviť od bolesti a zlepšiť pohyblivosť pacientov — mužov postihnutých osteoporózou stavcov.

VŠEOBECNÉ ZÁVERY

Kombinácia monofluorofosfát+kalcium (MF+Ca) Tridin^R zvyšuje BMD lumbálnej chrbtice stimulovaním osteoformácie, významne redukuje zlomeniny stavcov u žien postihnutých postmenopauzálnou osteoporózou a u mužov s osteoporózou je veľmi dobre znášaná pri nízkych dávkach MFP, najmä keď sa aplikuje v prerušovanom režime, a preto je vhodná pre dlhodobú liečbu, ktorá je u pacientov s osteoporózou potrebná.

LITERATÚRA

1. Baylink, D.J., Duane, P.B., Farley, S.M., Farley, J.R.: Monofluorophosphate physiology: The effects of fluoride on bones. *Caries Res*, 17, 1983, Suppl. 1, s. 56—76.

rence over the initial BMD and over the BMD in the Ca group is very significant ($P < 0.0001$).

The incidence of new vertebral fractures is shown in figure 7. The incidence of new vertebral fractures calculated for patients per 100 years was 14.6 in the group treated with calcium alone and was 3.7 in the patients treated with MFP+Ca. This 75 % reduction of vertebral fractures is statistically significant ($P < 0.001$) and clinically relevant and important.

The incidence of non-vertebral fractures is shown in figure 8 and was 9.8 per 100 patients/year in the Ca group and of 3.7 in the MFP+Ca group. The difference is statistically significant ($P < 0.05$). However, it is not possible to conclude that this 62 % reduction was due to an increase bone strength because non vertebral fractures depend mainly on falls and these have many causal factors.

TOLERABILITY

Both treatments were fairly well tolerated, and there was no statistically significant difference between the treatments (table 4). No serious or severe adverse reaction was recorded. There were no therapy discontinuations due to adverse reactions.

CONCLUSION

The intermittent monofluorophosphate+calcium regimen used for 3 years in male osteoporotic patients.

- significantly relieved pain and improved mobility,
- significantly increased BMD at cancellous and cortical bone site,
- significantly reduced vertebral fractures,
- significantly reduced extraverterbral fractures,
- was fairly well tolerated throughout the 3 years of treatment.

The intermittent regimen with low doses of MFP combined with a calcium supplement represents therefore an effective and fairly safe treatment able to reduce vertebral fractures, perhaps also extraverterbral fractures and to relieve pain and improve mobility of male patients affected by vertebral osteoporosis.

GENERAL CONCLUSIONS

The monofluorophosphate+calcium (MFP+Ca) combination Tridin^R significantly the vertebral fracture rate in women affected by postmenopausal osteoporosis and in male patients with osteoporosis, is fairly well tolerated when low doses of MFP are used, especially when an intermittent treatment is applied, and is therefore suitable for the long-term medicinal treatments required in patients with osteoporosis.

2. Consensus Development Conference 1996 World Congress on Osteoporosis. Amsterdam 22—23 May 1996.

3. Lau, K.H.W., Farley, J.R., Freeman, T.K., Baylink, D.J.: A proposed mechanism of the mitogenic action of fluoride on bone cells: inhibition of the active of an osteoblastic acid phosphatase. *Metabolism*, 38, 1989, s. 858—868.

4. Moreno, E.C., Kresak, M., Zahradnik R.T.: Physicochemical aspects of fluoride-apatite systems relevant to the study of dental caries. *Caries Res*, 11, 1977, Suppl. 1, s. 142—171.

5. Orwoll, E.S., Klein, R.F.: Osteoporosis in men. *Endocrine Rev*, 16, 1995, s. 87—116.

6. Reginster, J.Y., Zegels, B., Meurmans, L., 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. S. 239. In: World Congress on Osteoporosis 1996. *Osteoporosis Intern*, 6, 1996, Suppl. 1.

7. Ringe, J.D., Kipsoven, C., Rovati, L., Setnikar, I.: Therapy of idiopathic male osteoporosis: a three years study with calcium and low dose in-

termitent monofluorophosphate. S. 96. In: World Congress on Osteoporosis 1996. *Osteoporosis Intern*, 6, 1996, Suppl. 1.

8. Ringe, J.D.: Primäre und sekundäre Osteoporosen. Therapie mit Natrium Monofluorophosphat und Kalzium. *Münchn med Wschr*, 127, 1985, s. 1013—1016.

9. Scane, A.C., Sutcliffe, A.M., Francis, R.M.: Osteoporosis in men. *Bailliere's clin Rheum*, 7, 1993, s. 589—601.

10. Setnikar, I., Arigoni, R.: Chemical stability and mode of gastrointestinal absorption of sodium monofluorophosphate. *Arzneim-Forsch*, 38, 1988, s. 45—49.

11. Setnikar, I., Ringe, J.D.: Fluoride compounds. Pharmacokinetics and bioavailability. *Arzneimittelther*, 13, 1995, s. 73—79.

Do redakcie došlo 14.4.1997.

Adresa autora: Prof. Dr. med. I. Setnikar, Rotta Research Laboratorium S.p.A., Via Valosa di Sopra 7, 20052 Monza (Milano), Italy.

OZNAM

SLOVENSKÁ REUMATOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ PORIADA V DŇOCH 8.—9. DECEMBRA 1997

SIŤAJOV PREDVIANOČNÝ REUMATOLOGICKÝ SEMINÁR.

Témy: 1. Tehotnosť a zápalové reumatické choroby
Profesorka M.E. Ostensen (Nórsko)
2. Psoriatická artritída
A. Dunky, M.D. (Rakúsko)
3. Problematika reumatoidnej ruky a reumatoidnej nohy
4. Moderné terapeutické prístupy

Prihlášky na účasť zasielajte na adresu:

Výskumný ústav reumatických chorôb
Sekretariát riaditeľa
Nábřežie I. Krasku 4
921 01 Piešťany

RECENZIA

FOTOTERAPIE BIOLASEREM. LÉČEBNÁ METODA BUDOUCNOSTI

J. JAVŮREK

Praha, Grada Publication, Avicenum 1995, I. vydanie, 208 strán, 9 tabuliek, 98 čiernobielych obrázkov.

Doc. MUDr. Jan Javůrek, DrSc., skúsený balneológ, prednosta a neskôr konzultant Kliniky rehabilitačného lekárství UK v Prahe, sa vo vedeckej a odbornej práci zameriava na poruchy pohybového systému, rehabilitáciu a fyzioterapiu. V predloženej monografii zhrnul svoje bohaté klinické skúsenosti s biostimulačnou laseroterapiou.

V pomerne obsiahlom úvode, často až s filozofickým podtónom, autor uvádza problematiku kapitolou *Svetlo a ľudský organizmus*. Pozornosť venuje cirkadiánnym rytmom, „biologickým hodinám“, analýze vzťahu epifýzy a melatonínu k cirkadiánnemu rytmu. V Kapitole *Fototerapia -- svetloliečba* uvádza fyzikálne charakteristiky svetla, fotobiologické zákony a biologický efekt svetelnej energie na ľudský organizmus. V ďalších kapitolách *História laseru* začína klasicky od A. Einsteina a jeho teórie relativity, vysvetľuje *Fyzikálne základy laseru*, fyzikálne predpoklady laserového žiarenia pre biostimuláciu a predstavuje *Laserové prístroje*. V kapitole *Biologické účinky laseru* autor delí účinok na primárny (priamy) biochemický, bioelektrický a bioenergetický a sekundárny (nepriamy) mikrocirkulačný a metabolický. Okrem toho opisuje aj účinky celkové. Autor opisuje regulačné mechanizmy na bunkovej i sebcelulárnej úrovni, venuje pozornosť membránovým receptorom, transmitterom (NO, CO, G-proteínom a podobne), autakoidovým látkam (histamín, sérotonín, bradykinín a podobne) a naznačuje možnosť pomocou laserpunkčúry zasiahnuť regulačným spôsobom do týchto

systémov. Podobne autor hľadá vysvetlenie pre analgetické a protizápalové pôsobenie laserovej fototerapie. V ďalších kapitolách autor opisuje zásady a techniku laseroterapie a vyberá niektoré príklady jej klinického využitia (laseroterapia rán a vredov, dekubitov, popálenín, jazvového tkaniva, ekzémov, dermatitídy, herpes simplex et zoster, lichen ruber planus, sklerodermia, senilná atrofia kože, acne juvenilis, psoriasis). Osobitné miesto pre laseroterapiu autor naznačuje pri poruchách pohybového ústrojenstva (využíva sa účinok protizápalový, antiedematózný, trofický, analgetický a regeneračný). Ako konkrétne prípady autor uvádza napríklad reflexnú Sudeckovu dystrofiu, Volkmannovu ischemickú kontraktúru, reumatoidnú artritídu, artrózu a niektoré najčastejšie poruchy kĺbov. Poslednú kapitolu tvoria *Komplikácie a kontraindikácie biostimulačnej liečby*.

Záverom možno konštatovať, že spektrum popularizačno-odborných kníh sa rozšírilo o novú publikáciu, ktorá zoznamuje čitateľa s aktuálnym stavom poznatkov v relatívne novej, na pohľad atraktívnej oblasti. Napriek množstvu použitých citácií odbornej literatúry, nemožno z nich vyvodzovať jednoznačné závery pre laseroterapiu, osobitne pri stavoch vyžadujúcich urgentnú liečbu. Laseroterapia ostáva ako doplnková metóda voľby najmä v rehabilitácii, balneoterapii a fyzioterapii. Pre lekárov, ktorí sa potrebujú v tejto oblasti zorientovať, poskytuje táto publikácia pomerne široký, aj keď jednostranne spracovaný pohľad.

M. BERNADIČ