

TERAPEUTICKÁ ÚČINNOST NATRIUM ALENDRONÁTU V LÉČBĚ OSTEOPORÓZY

prof. MUDr. Petr Dan Broulík, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK Praha

Osteoporóza je závažný zdravotnický problém odpovědný za miliony nově vzniklých zlomenin ve všech zemích světa. V současné době máme několik léků, které příznivě ovlivňují resorpci kosti. Jde o estrogeny, bisfosfonáty, selektivní modulátory estrogenových receptorů a kalcitonin. Podle amerických a kanadských doporučení k prevenci a léčbě osteoporózy jako léky první linie jsou doporučovány bisfosfonáty a selektivní blokátory estrogenových receptorů. Natrium alendronát má velké, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie vyhodnocující účinek na kostní denzitu a, co je nejdůležitější, na výskyt nových fraktur. Bisfosfonáty jsou jediné preparáty, které mají v evidence based medicine studiích prokázané snížení rizika zlomeniny krčku kosti stehenní. Jedna z největších randomizovaných kontrolovaných klinických prospektivních studií byla provedena s natrium alendronátem. Jde o studii FIT (Fracture Intervention Trial) zaměřenou na sledování účinku alendronátu na četnost obratlových a mimoobratlových zlomenin u žen s nízkou kostní hmotou po menopauze. Významným úspěchem je pak týdenní podávání 70 mg dávky a tím výrazné snížení možných vedlejších účinků alendronátu a zvýšené pohodlí pro nemocné. Ochranný účinek natrium alendronátu přetrvává ještě dva roky po skončení jeho podávání a sedmileté podávání natrium alendronátu stále zvyšuje kostní denzitu.

Klíčová slova: bisfosfonáty, osteoporóza, natrium alendronát, kompresivní fraktury, zlomeniny krčku kosti stehenní.

THERAPEUTIC EFFICACY SODIUM ALENDRONATE IN OSTEOPOROSIS TREATMENT

Osteoporosis is serious medical problem responsible for millions of new fractures in all countries around the globe. Nowadays, we have several drugs available, which favourably influence bone resorption. Estrogens, bisphosphonates, estrogen receptors selective modulators and calcitonin belong there. Along with American and Canadian guidelines for osteoporosis prevention and treatment bisphosphonates and estrogen receptors selective blockers are drugs of choice. Sodium alendronate has large, double blind and placebo-controlled studies evaluating its bone density effects and, first of all, incidence of new fractures. Bisphosphonates are the only drugs, where evidence based medicine studies proved decreased risk of femur neck fractures. One of the largest randomised controlled clinical prospective studies was carried out with sodium alendronate. It is FIT (Fracture Intervention Trial) study centred on follow up of alendronate efficacy on vertebral and extraverterbral fractures incidence in females with low bone mass after menopause. A valuable achievement is 70 mg dose one-week administration and thus marked decrease of possible alendronate side effects and increased patient's comfort. Protective sodium alendronate effect last yet for two years after the end of treatment and 7-year sodium alendronate administration still increases bone density.

Key words: bisphosphonates, osteoporosis, sodium alendronate, compressive fractures, femur neck fractures.

Úvod

Osteoporóza je progresivní systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami mikroarchitektoniky kostní tkáně s následným zvýšením fragility kostí a tendencí ke zlomeninám. Osteoporóza je závažný zdravotnický problém odpovědný ve všech zemích světa každoročně za miliony zlomenin (8).

V průběhu menopauzy se zvyšuje obrat kostního metabolismu. Kostní resorpce převládá nad novotvorbou kostní tkáně a tento stav vede k úbytku množství kostní tkáně, což se projevuje poklesem pevnosti kosti.

Pro léčení osteoporózy v současné době máme několik léků, které příznivě ovlivňují resorpci kosti. Jde o estrogeny, bisfosfonáty, selektivní modulátory estrogenových receptorů a kalcitonin.

Vlastnosti bisfosfonátů

Bisfosfonáty jsou syntetické látky strukturálně příbuzné pyrofosfátům. Bisfosfonáty, které se velice podobají pyrofosfátům, jako například etidronát nebo clodronát mohou být metabolicky inkorporovány do nehydrolyzovatelných analogů ATP, které mohou inhibovat ATP dependent-

ní intracelulární enzymy. Daleko silnější aminoskupiny obsahující bisfosfonáty jako je alendronát, risedronát a pamidronát nejsou metabolizovány touto cestou, ale mohou inhibovat enzymy v mevalonátové metabolické cestě. Aminobisfosfonáty blokují tvorbu prenylovaných proteinů, brání přichycení osteoklastů na kostní povrch a indukují apoptózu osteoklastů (5). V současné době máme na českém trhu tři generace bisfosfonátů:

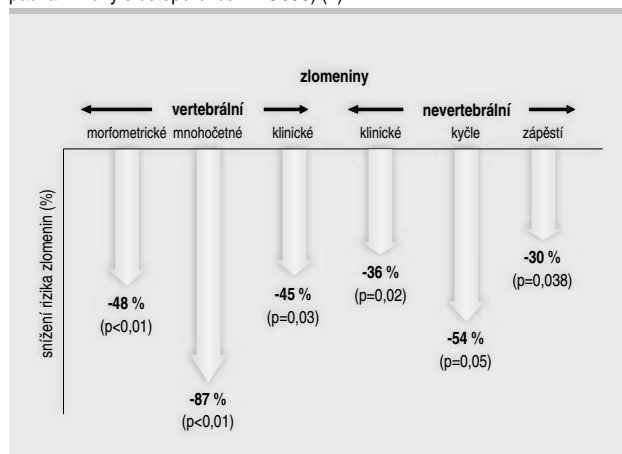
1. generace je alkylbisfosfonát (etidronát)
2. generace aminobisfosfonát (alendronát)
3. generace pyridinylbisfosfonát (risedronát).

Jednotlivé generace se liší antiresorpční účinností, která se vztahuje k účinnosti etidronátu.

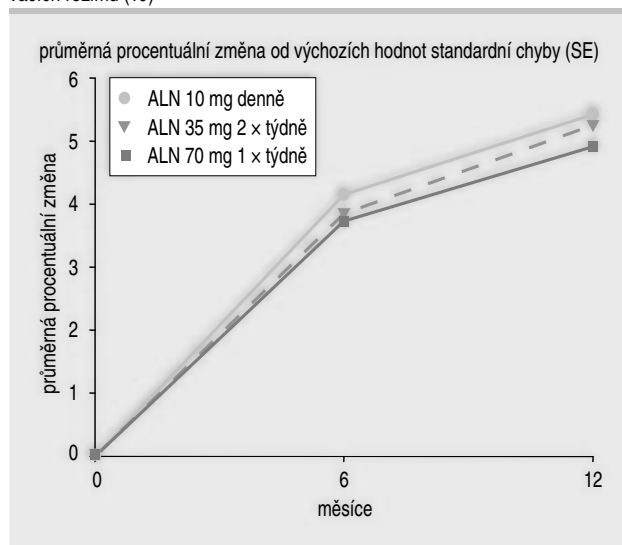
Po perorálním podání se v žaludku a tenkém střevě resorbuje jen 1–5 % podaných bisfosfonátů. Resorpce bisfosfonátů je jednak v malé míře v žaludku a ve větším množství pak v horní části tenkého střeva. Resorpce se děje pasivní difuzí paracelulární cestou. Je zmenšena, když bisfosfonát je podán s jídlem, výrazně pak v přítomnosti kalcia a železa, s kterými se spojuje na neabsorbovatelné sloučeniny.

Plazmatický poločas bisfosfonátů je jedna hodina a 40–80 % se vyloučí ledvinami. Zbytek bisfosfonátů je zabudován do kostní tkáně, kde má dlouhý poločas. Vstup bisfosfonátu do kosti je velice rychlý, podobný vstupu kalcia a fosforu. Bisfosfonáty podány v dávce terapeutické se rychle dostávají do kosti, převážně pak do míst osteoresorpce. Retence bisfosfonátů v kostech je dlouhodobá. Alendronát se selektivně vychytává na kostních površích v místech, která jsou obnažena retrakcí povrchových buněk těsně před nasednutím osteoklastu na povrch, je internalizován do osteoklastů a sekundárně navozuje jejich apoptózu. Po zabudování do kosti zde alendronát zůstává dlouhodobě, jeho poločas se počítá na roky, podobně jako v případě vápníku a dalších minerálů, které jsou v kostech obsaženy. V mineralizovaných tkáních obsahujících alendronát mohou osteoklasty resorbovat méně kostní tkáně. Alendronát, který se při odbourávání kostní tkáně uvolňuje, vstupuje do krevního oběhu a může inhibovat kostní resorpci v dalších oblastech, kde dochází k remodelaci. Systematický přehled a metaanalýza placebem kontrolovaných randomizovaných klinických studií s etidronátem, alendro-

Graf 1. Konzistentní efekt alendronátu na snížení rizika zlomenin (postmenopauzální ženy s osteoporózou: n=3658) (2)



Graf 2. Signifikanční nárůsty BMD bederní páteře prokázané u všech dávkovacích režimů (10)



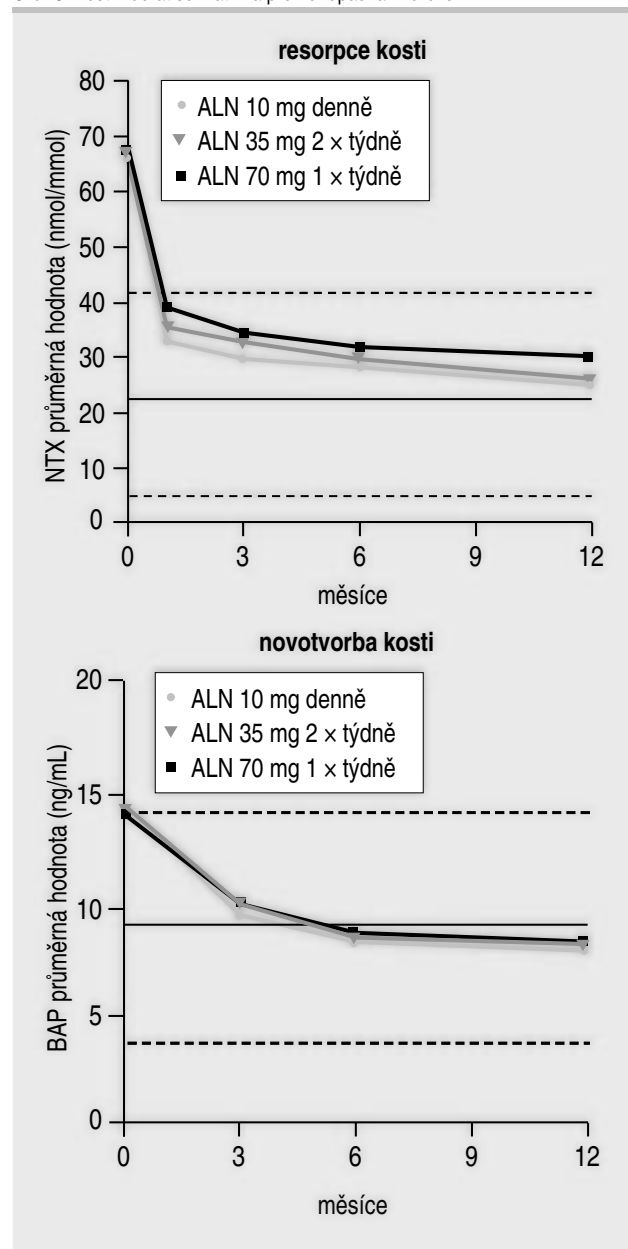
nátem a risedronátem prokázaly, že všechny tyto bisfosfonáty zvyšují BMD v páteři a krčku kosti stehenní a že tento účinek je závislý na dávce. Alendronát není vylučován žlučí, není metabolizován a neindukuje systém cytochromu P 450.

Bisfosfonáty mají velmi malou toxicitu. Akutní nežádoucí účinky jsou vyvolány hypokalcemií, jež je způsobena tvorbou komplexu s kalcíem, a tím snížením koncentrace ionizovaného kalcia. Proto při hypokalcemii není vhodné bisfosfonát podávat. Bisfosfonáty by se neměly podávat během těhotenství a laktace. Renální insuficience představuje relativní kontraindikaci jejich podávání.

Výsledky studií s natrium alendronátem

Jedna z největších randomizovaných, kontrolovaných klinických prospektivních studií byla provedena s natrium alendronátem. Jde o studii FIT (Fracture Intervention Trial) za-

Graf 3. Kostní obrat se vrátil na premenopauzální úroveň



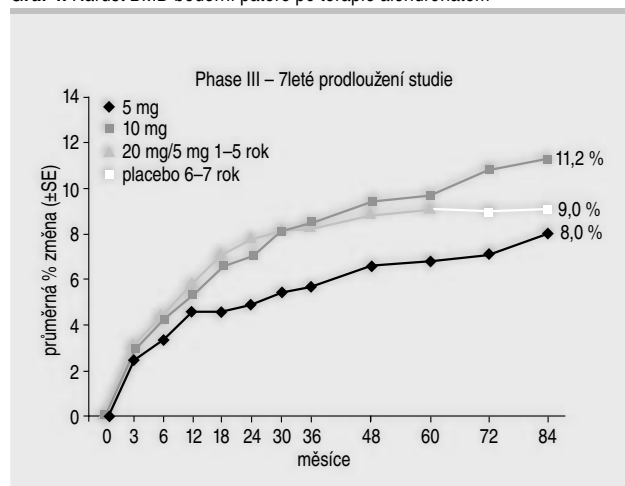
měřenou na sledování účinku alendronátu na četnost obratlových a mimoobratlových zlomenin u žen s nízkou kostní hmotou po menopauze, s kompresivní zlomeninou těla obratlového v anamnéze a bez této anamnézy. Ze studie FIT vyplývá, že léčba alendronátem u žen po menopauze s předchozími vertebrálními zlomeninami a nízkou kostní hmotou účinně snižuje riziko zlomeniny na všech důležitých místech (1, 2). U nemocných s osteoporózou dochází po 18 měsících léčby k poklesu incidence zlomenin proximálního femuru o 63%, incidence symptomatických zlomenin obratlů se po 12 měsících léčby snižuje o 59% a incidence mnohočetných zlomenin obratlů se snižuje dokonce o 90% (3). Bisfosfonáty jsou jediné léky na osteoporózu, které mají klinickou studii zabývající se snížením výskytu zlomenin krčku kosti stehenní (4). Ve studii FIT snižoval alendronát incidenci zlomenin krčku femuru o 51% (graf 1).

Alendronát výrazně zvyšuje kostní densitu, a to jak v oblasti páteře, tedy převážně kosti trabekulární (o 8% za 3 roky), tak i v krčku kosti stehenní, což je převážně kost kortikální (o 5,6% za 3 roky) (6). Nárůst kostní denzity v průběhu antiresorpční léčby je spojen s výraznějším poklesem rizika zlomenin (7). Studie FOSIT publikovaná v roce 1999 Polsem prokazala signifikantní snížení zlomenin v jiných lokalizacích než jsou obratlová těla, po 12 měsících léčby natrium alendronátem o 47% (9). Léčba alendronátem se velmi rozšířila a v současné době na celém světě je předepisován více než 4 milionům nemocných. V České republice je hrazena léčba alendronátem nemocným s densitometricky prokázanou osteoporózou o hodnotě BMD (bone mineral density) menší než -2,5 SD vyjádřené v systému T-skóre, nebo u nemocných s kompresivními frakturami, u kterých musíme předpokládat úbytek BMD o více než 30%.

Natrium alendronát podávaný jedenkrát týdně

Méně časté dávkování jakéhokoliv léku může zlepšit dodržování léčby pacientem a tím léčbu maximálně zvýraznit. V poslední době se s úspěchem užívá jednotýdenní dávka 70 mg alendronátu (sedminásobek dávky podávané při každodenním užívání), která má stejné výsledky jako každodenní podávání alendronátu v dávce 10 mg díky

Graf 4. Nárůst BMD bederní páteře po terapii alendronátem

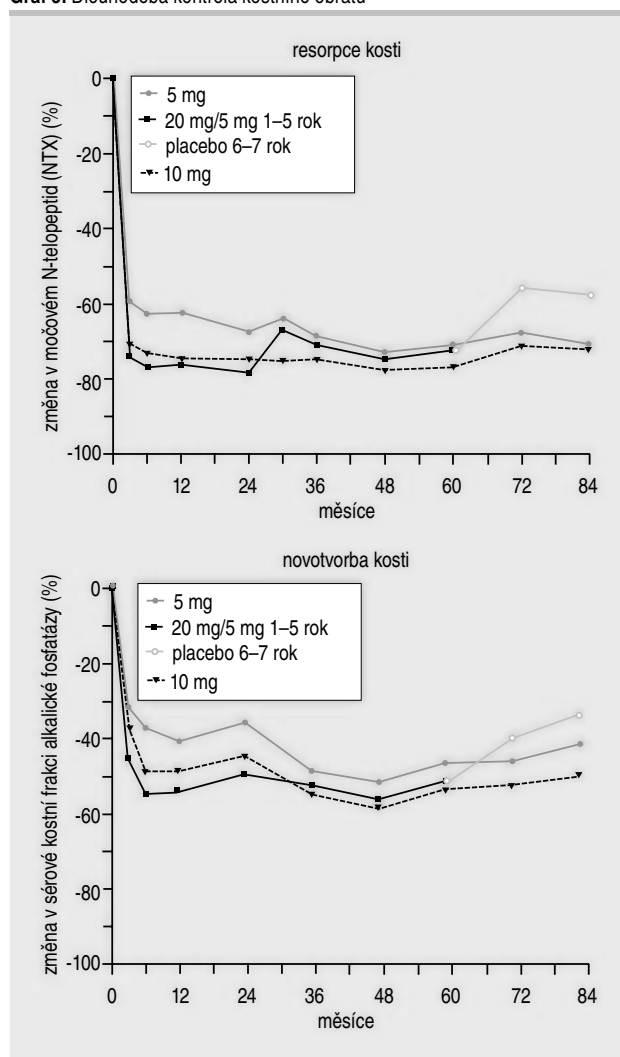


dolhodobému účinku na kost. Průměrné zvýšení BMD bederních obratlů po 12 měsících léčby bylo 5,1% ve skupině léčené 70 mg alendronátu jednou týdně, 5,2% ve skupině léčené 35 mg alendronátu dvakrát týdně a 5,4% ve skupině léčené 10 mg alendronátu jednou denně (graf 2, 3).

Zvýšení BMD celého proximálního femuru, krčku femuru, trochanteru a celotělové BMD byly u všech tří způsobů dávkování podobné. Ve všech třech léčebných skupinách také došlo k podobnému snížení biochemických markerů kostní resorpce (N-telopeptidy kolagenu I. typu v moči) a kostní formace (kostní frakce alkalické fosfatázy) do středu referenčního rozmezí pro ženy před menopauzou. Účinky alendronátu na biochemické markery obratu kostního metabolismu jsou v souladu s mechanismem působení léku, který má specificky bránit kostní resorpci (10). Všechny léky, které brání resorpci, způsobují sekundární snížení kostní novotvorby, neboť resorpce během přestavby předchází novotvorbě kosti. Výsledným účinkem alendronátu je však menší pokles novotvorby než resorpce, jak dokazují pozorované progresivní nárůsty v BMD.

Bisfosfonáty jsou léky se speciálními požadavky na dávkování, které musí být podávány nalačno (pouze s vodou)

Graf 5. Dlouhodobá kontrola kostního obratu



alespoň 30 minut před prvním jídlem. Proto je daleko pohodlnější pro naše nemocné podávat dávku alendronátu jednou týdně, což zvyšuje ochotu našich nemocných k léčbě osteoporózy a snižuje možné vedlejší účinky.

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost natrium alendronátu

U mnoha nemocných je ale potřebná dlouhodobá anti-resorpční léčba. Původní placebem kontrolované klinické studie fáze III s alendronátem byla prodloužena o další dva roky v nezaslepeném uspořádání až do celkové doby léčby 5 let, kdy všechny ženy byly léčeny alendronátem. Léčba postmenopauzálních žen s osteoporózou alendronátem v denní dávce 10 mg po dobu 5 let vedla k progresivnímu nárůstu kostní denzity v oblasti páteře a proximálního femuru a zabránila úbytku kostní hmoty v oblasti předloktí. Na konci pětiletého období byla u žen léčených trvale 10 mg alendronátu denně kostní denzita v oblasti bederní páteře zvýšena o 9,4 %, v oblasti krčku femuru o 4,8 % a o 9,1 % v oblasti trochanteru v porovnání se stavem před začátkem léčby. Bezpečnost a snášenlivost byly pro denní dávky 5 mg i 10 mg podobné jako u tříleté studie. Pokračování léčby alendronátem v denní dávce 10 mg vedlo i po sedmi letech ve srovnání s výchozím stavem na začátku studie ke zvýšení kostní denzity v oblasti páteře

o 11,4 %. Nárůst kostní denzity o 11,4 % oproti placebu může odpovídat až 64 % snížení rizika zlomenin. Nárůst kostní denzity a snížení biochemických markerů obratu kostního metabolismu zůstaly stejné i v šestém a sedmém roce léčby. Bezpečnost a snášenlivost byly srovnatelné s placebem (11). Práce Tonino a spol. (11) ukazuje, že dlouhodobá léčba alendronátem byla po dobu sedmi let dobře snášena a byla účinná (graf 4, 5).

Kostní denzita v oblasti páteře se trvale zvyšuje po dobu sedmi let. Po vynechání léčby alendronátem ještě po dobu dvou let dochází ke stabilizaci kostní denzity, než dojde opět k jejímu poklesu. Podle kanadských a amerických doporučení pro léčbu osteoporózy jsou aminobisfosfonáty lékem první volby jak pro prevenci, tak i léčbu postmenopauzální osteoporózy.

Všechny způsoby léčby jsou dobře snášeny s podobnou četností výskytu nežádoucích příhod v horním zažívacím ústrojí. Ve skupině s užíváním léku jednou týdně bylo pozorováno méně závažných nežádoucích účinků v oblasti horního trávicího ústrojí a trend k nižšímu výskytu příhod v oblasti jícnu než ve skupině léčené alendronátem jednou denně. Nový způsob dávkování poskytuje nemocným větší pohodlí, a proto umožňuje vyšší stupeň dodržování léčebného režimu a odstraňuje možnosti zažívacích potíží.

Literatura

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet* 1996; 348: 1535–1541.
2. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–4124.
3. Cummings SR, Black DM, Thomson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from Fracture Intervention trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–2089.
4. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fracture in women at highest risk, results from the Fracture Intervention trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2617–2624.
5. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 80–100.
6. Hosking D, Chilvers CD, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998; 338: 485–492.
7. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. *JAMA* 1997; 277: 1159–1164.
8. Lindsay R, Silverman SI, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320–323.
9. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational placebo controlled randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 461–468.
10. Schintzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 1–12.
11. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate, 7 year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109–3115.