

Novinky a možnosti prevence a léčby osteoporózy

MUDr. Mária Luchavová, MUDr. Ivan Raška, Ph.D.

Osteocentrum, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Základem farmakoterapie osteoporózy je snížit riziko zlomenin. Adekvátní léčba osteoporózy má být uskutečněna u pacientů s vysokým absolutním rizikem zlomeniny a individualizována na základě etiologie osteoporózy, mechanismu účinku léku a jeho bezpečnosti. Farmakologické spektrum léčby neustále narůstá, nabízí se nové formy aplikace léků v různých aplikačních schématech. Vzhledem k nutnosti dlouhodobé léčby je kladen důraz na minimalizaci nežádoucích účinků a zvýšení compliance pacienta.

Klíčová slova: léčba osteoporózy, zlomeniny, rizikové faktory.

Novelties and possibility of prevention and treatment in the outpatient clinic of general practitioner

The basis of pharmacotherapy of osteoporosis is to reduce the fracture risk. Adequate treatment of osteoporosis should be undertaken on the basis of the etiology of osteoporosis, on the mechanism of drug action and on its safety. The spectrum of drug used in the treatment is constantly growing, offering new forms of drug delivery in a different application scheme. The emphasis is to minimize the adverse events of the treatment and increase patients compliance due to the need for long-term treatment.

Key words: treatment of osteoporosis, fracture, risk factors.

Interní Med. 2011; 13(2): 70–74

Úvod

Osteoporóza je progredující systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem kostní hmoty spojené s poruchou mikroarchitektury kosti predisponující ke zvýšené náchylnosti k frakturám (1). V ČR osteoporóza postihuje 15 % mužů a 33 % žen ve věku nad 50 let, 39 % mužů a 47 % žen ve věku nad 70 let (2). Vzhledem k prodlužující se průměrné délce života počet pacientů s osteoporózou narůstá a stává se téměř denodenní problematikou lékařů v ambulantní praxi. Zvyšuje se také počet zlomenin a finanční nároky na jejich léčbu. Zlomeniny výrazně snižují kvalitu a zkracují délku života. Mortalita spojená so zlomeninou proximálního femuru je 12–24 % (3), s patologickou zlomeninou obratle 23 % (4). Včasnou identifikací rizikových osob, dodržováním preventivních opatření a adekvátní terapií osteoporózy můžeme významně snížit riziko vzniku zlomenin a jejich výskyt.

Klinický obraz

Osteoporóza může být dlouhodobě asymptomatická, manifestuje se častokrát až vznikem typických nízkozátěžových osteoporotických zlomenin (zejména zlomenin distálního předloktí, obratlových těl, proximálního konce stehenní kosti) (5). Důsledkem zlomenin obratlových těl vzniká hyperkyfóza a bolesti zad, dochází k poklesu tělesné výšky o více jak o 3 cm, snížení vzdálenosti žeber od pánve na méně než 2 cm. Některé zlomeniny obratlových těl jsou asymptomatické, mohou být náhodně zjištěny při rtg vyšetření, dlouhodobě se však většinou projeví chronickými bolestmi zad a funkčním omezením.

Diagnostika osteoporózy

I přes současné diagnostické možnosti moderních zobrazovacích technologií zůstává nedílnou součástí diagnostiky osteoporózy anamnéza rizikových faktorů (tabulka 1) a fyzikální vyšetření zaměřené na muskuloskeletální aparát. Standardem pro diagnostiku poklesu kostní hmoty je v dnešní době měření kostní denzity (BMD, Bone Mineral Density) metodou dvouenergie rentgenové absorpciometrie (DXA, Dual energy X-ray Absorptiometry) v oblasti bederní páteře L1–L4, celkového proximálního femuru a krčku femuru (tabulky 2 a 3). Interpretace denzitometrického výsledku musí být vždy v kontextu s klinickým vyšetřením a anamnézou pacienta. Denzitometrický nálezn v pásmu osteoporózy neznamena automaticky stanovení klinické diagnózy osteoporózy. Metabolické osteopatie, jako je např. primární hyperparatyreóza, osteomalacie, ale i některá

Tabulka 1. Klinické rizikové faktory osteoporózy

- Věk
- Pohlaví
- Etnikum
- BMI < 19 (Body Mass Index)
- Nízkozátěžová zlomenina v osobní anamnéze
- Zlomenina v 1. linii příbuzných (matka, otec)
- Dlouhodobá kortikoterapie (> 5 mg Prednison/den > 3 měsíce)
- Nikotinismus
- Nadměrný příjem alkoholu
- Sekundární příčiny osteoporózy
- Riziko pádu

nádorová onemocnění (mnohočetný myelom apod.) mohou také vést k poklesu kostní hmoty. U každého denzitometrického nálezu v pásmu osteoporózy je proto indikované diferenciální diagnostické vyšetření etiologie poklesu kostní hmoty (tabulka 4) a vyloučení sekundární příčiny vzniku osteoporózy (tabulka 5). U pacientů s degenerativními změnami, eventuálně s přítomností kompresí obratlových těl v oblasti bederní

Tabulka 2. Kritéria denzitometrického nálezu u postmenopauzální osteoporózy

Denzitometrická diagnóza	T-score
Normální nálezn	> -1,0
Osteopenie	Rozmezí mezi -1,0 a -2,5
Osteoporóza	≤ -2,5
Těžká osteoporóza	≤ -2,5 + nízkozátěžová zlomenina

Tabulka 3. Indikace k denzitometrickému vyšetření (DXA)

- Postmenopauzální ženy a muži s přítomností rizikových faktorů osteoporózy
- Ženy starší 65 let a muži starší 70 let i bez přítomnosti rizikových faktorů
- Osoby se zlomeninou po nepřiměřeně malém traumatu
- Dlouhodobá imobilizace
- Kortikoterapie a další léčba, která v negativním smyslu ovlivňuje kostní metabolismus
- Pacienti před plánovaným zahájením terapie osteoporózy
- Pacienti s farmakologickou léčbou osteoporózy – monitorace účinku léčby

páteře, je denzitometrický nález v dané oblasti často nadhodnocen, a tak pacient s pokročilou osteoporózou může mít denzitometrický nález v bederní páteři v mezích normy, ba dokonce i nález nadprůměrný. V případě podezření na deformitu obratle je standardem pro jejich diagnostiku rentgenový snímek hrudní a bederní páteře v předozadní a boční projekci.

Stanovení rizika zlomeniny

Na základě epidemiologických studií bylo prokázáno, že více než polovina pacientů, kteří utrpěli zlomeninu, má denzitometrický nález v pásmu osteopenie, nikoliv v pásmu osteoporózy (6). Samotná kostní denzita tedy nestačí k včasné identifikaci skupin pacientů s vyšším rizikem zlomeniny. Světová zdravotnická organizace vytvořila přehledný volně dostupný on-line dotazník FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, on-line FRAX®), který umožňuje stanovit riziko zlomeniny proximálního femuru či dalších typických osteoporotických zlomenin. FRAX závisí na geografické oblasti (populační riziko), věku (rozmezí 40–90 let) (5). Výpočet poskytuje procentuální údaj označující desetileté riziko

Tabulka 4. Základní diferenciálně diagnostické vyšetření osteoporózy

Anamnéza	Zjištění rizikových faktorů
Laboratorní vyšetření	FW, KO + Dif
	Ca, P, urea, kreatinin, albumin, ELFO bílkovin, glykemie, AST, ALT, GMT, ALP, TSH, u mužů testosteron, event. SHBG, LH, PSA a u žen event. FSH
	Markery kostní resorpce: P1NP, osteokalcin, beta-CTX
	25-hydroxyvitamin D ₃ , intaktní PTH; kostní izoenzym ALP
Rtg	Moč chemicky + sediment, odpady Ca, P za 24/hod.
	Skiagram hrudní a bederní páteře (v předozadní i boční projekci) v případě klinického podezření na kompresivní změny obratlů, ev. při signifikantním poklesu tělesné výšky

Tabulka 5. Některé časté sekundární příčiny osteoporózy

Endokrinopatie	hyperparatyreóza, hyperkortizolizmus (m. Cushing), hypogonadizmus, tyreopatie, diabetes mellitus
Poléková	dlouhodobá kortikoterapie, antikonvulziva, chemoterapeutika, antikoagulancia, heparin, antacida
Nutrice, malabsorpce	celiakie, laktázová intolerance, ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc
Revmatologická onemocnění	revmatoidní artritida apod.
Hematologická onemocnění	mnohočetný myelom, lymfom apod.
Dlouhodobá imobilizace	
Nefropatie	
Hepatopatie	
Orgánová transplantace	

Tabulka 6. Faktory zohledněné ve výpočtu FRAX

- Věk
- Pohlaví
- BMI
- Předchozí zlomenina
- Zlomenina krčku femuru u rodičů
- Aktivní nikotinismus
- Léčba glukokortikoidy
- Revmatoidní artritida
- Sekundární osteoporóza
- Abúzus alkoholu
- *BMD krčku femuru

*nemusí být zahrnuto ve výpočtu

Tabulka 7. Obsah vápníku ve 100 g potravin (podle 42)

Druh potravin (100 g)	Obsah vápníku v mg
Kravné mléko	125
Smetana	106
Jogurt	180
Tvaroh tučný jemný	366
Sýr ementál	1 000
Sýr eidam	690
Tavený sýr 30%	420
Losos	85
Sardinky v oleji	354
Mák	1 400
Ořechy vlašské	83

vzniku osteoporotické zlomeniny na základě individuálních rizikových faktorů s nebo bez zahrnutí hodnoty BMD (tabulka 6). Výpočet rizika vzniku zlomeniny je tak možný a lehce dostupný i v ordinaci praktického lékaře i bez znalosti hodnoty BMD. Tento algoritmus nezohledňuje některé důležité údaje, jako je např. rychlost úbytku kostní hmoty (stanovením markerů kostní resorpce) či četnost pádů. V ČR zatím nebyl model FRAX validován jako návod pro stanovení přístupu k léčbě osteoporózy. Umožňuje ale identifikovat osoby rizikové k vzniku fraktur a představuje jednoduchou pomůcku, která může významně ulehčit rozhodování lékařů první linie, koho odeslat k denzitometrickému vyšetření a k další dispenzarizaci do rukou specialisty.

Prevence osteoporózy

Prevence osteoporózy by měla být komplexní. Vyžaduje si mnohokrát poměrně radikální úpravu dietních návyků, event. farmakologickou suplementaci kalcia a vitamínu D, abstinenci kouření, pohybová opatření, či prevenci pádů. Nedílnou součástí jak prevence, tak léčby osteoporózy je edukace pacienta, která má být započata ihned při zachytu onemocnění. Nezbytná je také dlouhodobá úzká spolupráce lékaře a pacienta.

Dietní opatření

Základem prevence i léčby osteoporózy je dostatečný přísun vápníku. Denní přísun vápníku u zdravého dospělého člověka by měl být

800–1 000 mg, u nemocných s osteoporózou se denní potřeba vápníku zvyšuje na 1 000 až 1 500 mg. K účinnému vstřebávání vápníku je potřebný dostatečný přísun vitamínu D. Pro tvorbu organické kostní matrix je nezbytný také adekvátní příjem bílkovin v potravě. Z hlediska léčby i prevence osteoporózy se má množství bílkovin denně přijímaných ve stravě pohybovat do 1 až 1,5 g bílkovin na 1 kg hmotnosti (2). Obsah vápníku v potravě je uveden v tabulce 7. Při nedostatečném příjmu doplňujeme kalcium farmakologicky. Z vedlejších účinků léčby kalcie se může vyskytnout meteorismus či obštipace.

Vitamin D patří spolu s vápníkem k základním suplementům při prevenci a léčbě osteoporózy. Je známo, že populace osob v postproduktivním věku nedosahuje uspokojivých hodnot sérové koncentrace vitamínu D (kalcidiol, 25-hydroxyvitamin D) a je nutné jej doplnit v lékové podobě. Mezi další účinky vitamínu D patří i zlepšení svalové koordinace u seniorů (7). V ČR je nejběžněji užíván cholecalciferol v kapkách k perorálnímu podání, dále pak ergocalciferol, který máme k dispozici i v injekční podobě. Předávkování vitaminem D a kalcie může vést k hyperkalcemii a hyperkalciurii.

Pohybová aktivita

Dostatečná pohybová aktivita zvyšuje svalovou sílu, přispívá k posílení kosterního svalstva, uvolňuje svalové spazmy. Přiměřený pohyb zlepšuje svalovou koordinaci, a tím snižuje riziko pádu. Odpovídající zatěžování muskuloskeletálního aparátu přímo ovlivňuje i samotnou kvalitu kostní hmoty, způsobuje přestavbu kostní trámčiny ve směru největšího zatížení kosti, potencuje osteoblastickou aktivitu a kalcifikaci kostní matrix. Vhodná je pravidelná chůze, lehká turistika, plavání. Nevhodné jsou prudké pohyby, skoky, zvedání těžkých předmětů (2, 8, 9).

Farmakoterapie

Cílem léčby postmenopauzální osteoporózy je snížit riziko zlomeniny a zlepšit kvalitu života pacientů se zlomeninami. Kromě nefarmakologických opatření máme v dnešní době k dispozici širší spektrum lékových přípravků, které obecně dělíme na léky s antikatabolickým (či také antiresorpčním), s osteoanabolickým efektem a léky s duálním efektem. Do první skupiny patří preparáty, které mají inhibiční vliv na kostní remodelaci, která je po menopauze vystupňovaná. Patří sem estrogeny (HRT), raloxifen, aminobisfosfonáty, kalcitonin, ev. tibolon. Do druhé skupiny patří preparáty s osteoanabolickým efektem, mezi které patří teriparatid (PTH 1–34) a parathormon

(PTH 1–84). Léčba těmito léky stimuluje osteoblasty, a tím novotvorbu kosti, zlepšuje objem a kvalitu kostní hmoty. Třetí skupinu představuje stroncium ranelát, u kterého se pozoruje jak antikatabolický, tak mírný anabolický efekt.

Antikatabolická (antiresorpční) léčba

Estrogeny redukují akcelerovaný kostní obrát indukovaný v menopauze. V randomizovaných placebem kontrolovaných observačních studiích u postmenopauzálních žen estrogeny snižují riziko vzniku vertebrálních i nevertebrálních zlomenin o 30 % (10, 11). Po vysazení hormonální léčby dochází opět k nárůstu kostní resorpce a tím k úbytku kostní hmoty stejným tempem jako před zahájením léčby. Dle výsledků klinických studií by měla být hormonální léčba zahájena co nejdříve po menopauze, kdy by nemělo hrozit zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních příhod. Mezi další nežádoucí účinky spojené s hormonální léčbou patří zvýšené riziko výskytu karcinomu prsu a žilního tromboembolizmu (10, 11, 12).

Tibolon je syntetický steroidní hormon, který působí neselektivně jako agonista steroidních hormonálních receptorů. Má jak estrogenní a gestagenní, tak androgení účinek. Bylo prokázáno, že u žen s postmenopauzální osteoporózou zvyšuje kostní denzitu v oblasti bederní páteře a krčku femuru, redukuje absolutní riziko vzniku vertebrálních zlomenin a nádoru prsu, a zřejmě i nádoru tlustého střeva. Zvyšuje však riziko vzniku cévních mozkových příhod u starších žen (13).

Mezi další léky s antikatabolickým efektem řadíme selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM), mezi které v ČR patří **raloxifen** (SERM 2. generace). Raloxifen je syntetická nehormonální molekula, která působí přes estrogení receptory na osteoblasty jako agonista, zatímco na buňky prsní žlázy působí podobně jako tamoxifen (SERM 1. generace) antagonisticky. Dle klinických studií u žen s postmenopauzální osteoporózou dochází k nárůstu BMD v oblasti bederní páteře i proximálního femuru. Po 3 letech terapie raloxifemem došlo ke snížení výskytu zlomenin obratlů o 30–50 % (14). Jeho efekt na nevertebrální zlomeniny byl prokázán až v dodatečně provedené analýze dat u postmenopauzálních žen s osteoporózou s vyšším rizikem zlomeniny (s prevalentní zlomeninou obratle) (15). Další výhodou léčby raloxifemem je snížení incidence invazivního karcinomu prsu. Významným nežádoucím efektem raloxifenu je vyšší výskyt tromboembolické nemoci, a proto je kontraindikován u žen se zvýšeným

rizikem tromboembolizmu. V ČR je raloxifen registrován ve formě tablet obsahujících 60 mg účinné látky. Podává se 1x denně.

Kalcitonin je peptid, který inhibuje kostní resorpci působením na receptory na osteoklastech. V klinických studiích u postmenopauzálních žen s osteoporózou byl prokázán jeho efekt na snížení rizika zlomeniny obratle o cca 30 %. U nás je na trhu již řadu let ve formě nazálního spreje k denní aplikaci. U pacientů s čerstvou zlomeninou byl prokázán i jeho analgetický efekt (16).

Aminobisfosfonáty (bisfosfonáty) jsou syntetická analoga pyrofosfátů. K léčbě postmenopauzální osteoporózy jsou v ČR registrovány: alendronát, risendronát, ibandronát a zolendronát. Bisfosfonáty mají vysokou afinitu ke kostnímu hydroxyapatitu, čímž je zajištěn jejich inhibiční efekt na kostní resorpci. Biologická dostupnost bisfosfonátů je nízká. Po perorální aplikaci se pohybuje přibližně mezi 1 až 3 %, je ovlivněna příjmem tekutin a potravy. Z toho vyplývá nutnost správné aplikace těchto perorálních přípravků nalačno, 30 až 60 minut před jídlem. Intravenózní formy bisfosfonátu tuto nevýhodu nemají. Díky možnosti nitrožilní aplikace je možné bisfosfonáty podat u pacientů, kde je perorální forma pro dyspeptické obtíže špatně tolerována či kontraindikována (refluxní ezofagitida, vředová choroba gastroduodenální). **Alendronát** snižuje u postmenopauzálních žen s prevalentní osteoporotickou zlomeninou incidenci zlomenin obratlů, zápěstí i proximálního femuru přibližně o polovinu. U žen bez prevalentní zlomeniny bylo pozorováno snížení incidence zlomenin, pokud bylo T-score nižší než -2,5 (17). Alendronát se na našem trhu vyskytuje v tabletové formě, která obsahuje 70 mg účinné látky a aplikuje se 1x týdně. **Risendronát** u postmenopauzálních žen s prevalentní zlomeninou obratle snižuje incidenci zlomenin jak vertebrálních (41–49 %), tak nevertebrálních (31–39 %). U starších postmenopauzálních žen ve věku 70–79 let s nízkou kostní densitou risendronát snížil incidenci zlomenin proximálního femuru až o 40 % (18). V recentně publikované post hoc analýze starších pacientek ve věku 70–100 let s prokázanou osteoporózou bylo jako u prvního perorálního bisfosfonátu popsáno snížení incidence zlomeniny femuru o 46 % (19). Preparát je u nás registrován ve formě tablet obsahujících 35 mg účinné látky k aplikaci 1x týdně. **Ibandronát** u postmenopauzálních žen s prevalentní zlomeninou redukuje incidenci zlomeniny obratlů o 50–60 %. V případě incidence nevertebrálních zlomenin byl pozitivní efekt ibandronátu pozorován u postmenopauzálních

žen s nízkou kostní densitou (T-score ≤ -3) v oblasti krčku femuru (20). Jednou z novinek léčby postmenopauzální osteoporózy je **zolendronát** připravený k aplikaci v infuzní podobě. Podobně jako ibandronát i v. tímto nachází uplatnění u mnoha pacientů, kterým pro GIT problematiku nelze podávat aminobisfosfonáty ve formě tablet. Dalším spektrem pacientů, u kterých je léčba zolendronátem indikována, jsou navíc i muži s prokázanou osteoporózou, či pacienti léčení glukokortikoidy. V klinických studiích byl u žen s postmenopauzální osteoporózou při prospektivním sledování prokázán jeho efekt jak na redukcí rizika zlomeniny obratle o 70 %, tak zlomeniny kyčle o 41 % (21). Tento efekt byl pozorován i u dodatečně provedené analýzy u žen ve věku ≥ 75 let (22). Přípravek je dostupný ve 100 ml infuzi, která se aplikuje jednou ročně (doba podání infuze by měla být min. 15 minut).

Denosumab. V současné době se na trhu objevila nová látka denosumab, což je plně humánní monoklonální protilátka proti RANK ligandu (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand), na který se váže vysokou afinitou a zabírá navázání RANKL na jeho receptor RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B), který se vyskytuje na povrchu osteoklastů a preosteoklastů. Touto bloádou vazby RANKL na jeho receptor RANK je potlačena osteoklastogeneze i aktivita osteoklastů, snižuje se kostní resorpce a narůstá kostní densita. Tato protilátka se aplikuje 1x za 6 měsíců podkožně v dávce 60 mg. Efekt této protilátky byl prokázán v klinické studii zahrnující 7 868 žen ve věku 60 až 90 let, které měly kostní densitu s T-score mezi -2,5 a -4,0 v oblasti bederní páteře či v oblasti celkového proximálního femuru. Denosumab během 3leté léčby snížil riziko nových zlomenin obratlů (snížení o 68 %), zlomenin v oblasti proximálního femuru (snížení o 40 %) a celkově i nevertebrálních zlomenin (snížení o 20 %). Léčba nebyla spojena s vyšším výskytem malignit, infekcí, hypokalémie či osteonekrózy čelisti (23).

Osteoanabolická léčba

Kontinuální endogenní nadprodukce parathormonu (PTH) při primární či sekundární hyperparatyreóze má neblahý efekt na skelet, a to především na kost kortikální. Při intermitentní podkožní aplikaci tohoto peptidu 1x denně se zjistil jeho anabolický účinek na kost. Intermitentní podávání PTH zvyšuje expresi transkripčního faktoru runx2, diferenciaci prekurzorů osteoblastů a oddaluje apoptózu osteoblastů (24, 25). Jeden z hlavních faktorů, který potencuje novo-

tvorbu kosti a zpomaluje apoptózu osteoblastů, je snížení tvorby sclerostinu v osteocytech (26). V regulaci diferenciaci osteoblastů se uplatňují i růstové faktory, systémové hormony a hormonálně regulované cytokiny. Intermitentní podání PTH způsobuje zvýšení exprese IGF I (insulin like growth factor 1), jehož přítomnost je nutná pro osteoanabolické účinky PTH (27).

U nás dostupnými preparáty jsou **teriparatid** (syntetický fragment molekuly parathormonu, PTH 1–34) a rekombinantní lidský **parathormon** (identická molekula s endogenním PTH 1–84). Léčba **teriparatidem** (PTH 1–34) 20 μ g 1x denně u 1 637 postmenopauzálních žen s prevalentní zlomeninou obratle vedla ke snížení rizika jak vertebrálních, tak nevertebrálních zlomenin (28). Vzhledem k výskytu osteosarkomu v experimentálních studiích na hlodavcích byla tato studie předčasně ukončena. Dosud však nebyl zvýšený výskyt osteosarkomu na primátech či u lidí pozorován. Při léčbě parathormonem (PTH 1–84) 100 μ g 1x denně ve studii o počtu 2 532 postmenopauzálních žen bylo prokázáno snížení rizika vzniku vertebrálních zlomenin (29). Efekt na nevertebrální zlomeniny nebylo ve studii možno hodnotit při nízkém počtu nevertebrálních zlomenin. Délka léčby je u nás limitována na dobu 18–24 měsíců. Mezi další účinky patří snížení bolestí zad a zlepšení kvality života. Léčba je indikována u postmenopauzálních žen a mužů s vysokým rizikem zlomeniny a od minulého roku i pro pacienty s kortikoidy indukovanou osteoporózou. Tuto léčbu musí schválit indikační komise při MZ ČR.

Léčba s antiresorpčním a anabolickým účinkem

Stroncium ranelát je dalším lékem indikovaným k léčbě postmenopauzální osteoporózy. Molekula účinné látky obsahuje dva atomy stroncia. Jeho efekt v léčbě postmenopauzální osteoporózy byl prokázán v několika klinických studiích. Výskyt nových zlomenin obratlů byl při 3leté léčbě snížen o 41 % (30, 31). Jeho mechanismus účinku je spojen s duálním působením léku – jak mírným antiresorpčním, tak i mírně anabolickým (32). Na trhu je molekula dostupná ve formě prášku rozpustného ve vodě. Jeho vstřebávání je negativně ovlivněno příjmem potravy, proto se podává nejdříve 2 hodiny po jídle.

Léčiva v klinickém výzkumu

Bazedoxifen patří mezi SERMy nové generace. V současné době je tato nová molekula zkoumána v klinických studiích u žen s postmenopauzální osteoporózou, kde bazedoxifen v dávce 20 a 40 mg denně, podobně jako raloxi-

fen, snižuje riziko vertebrálních zlomenin. Pokud byl zavzat do analýzy výše zmiňovaný model FRAX, u žen s vyšším absolutním rizikem zlomeniny (nad 16 %) byl pozorován jeho pozitivní efekt na výskyt všech klinických zlomenin (33).

Protilátky proti sklerostinu. Sklerostin je protein produkovaný osteocyty, který snižuje kostní novotvorbu inhibicí nitrobuňkové signalizační dráhy Wnt (Wingless and INT-1 secernované modifikované proteiny), která je nezbytná v procesu diferenciaci osteocytů. Wnt signalizace se skládá z kanonické a nekanonické cesty. V nekanonické cestě Wnt reguluje proces diferenciaci mezenchymálních buněk ve prospěch buněk osteoblastické řady na úkor adipogeneze pomocí aktivace G proteinů a následně ovlivněním fosfatidylinositolové signální cesty a proteinkinázy C (34). Kanonická Wnt kaskáda je zahájena vazbou Wnt ligandu na jeho transmembránový receptor zvaný Frizzled. K jeho navázání je důležitá přítomnost koreceptoru LRP5 nebo LRP6 (lipoprotein-receptor related protein), tím vznikne komplex Wnt-Frizzled-LRP5, který způsobí to, že nedojde k fosforylaci beta-keninu a znemožní se tak jeho degradace (35). Beta-kenin se hromadí v cytoplasmě, translokuje se do jádra a navodí expresi specifických genů, díky kterým mezenchymální buňky diferencují do osteoblastické linie (36). Sklerostin je produktem SOST (SclerOSTosis) genu, který inhibuje cestu Wnt kompeticí o membránový receptor LRP 5 (37). V randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii se 72 zdravými osobami (muži a postmenopauzální ženy) docházelo po subkutánní či intravenózní aplikaci monoklonální protilátky proti sklerostinu v závislosti na dávce k nárůstu markerů kostní formace P1NP, kostní ALP a osteokalcinu a také na dávce závislému poklesu kostní resorpce (38). Během 85 dnů trvající léčby byl dále pozorován statisticky významný nárůst kostní denzity jak v oblasti bederní páteře, tak v oblasti proximálního femuru. Léčba byla dobře tolerována.

Inhibitory katepsinu. Katepsin K je proteáza produkovaná osteoklasty a jako pre-pro enzym secernována do lakuny tvořené pod osteoklastem (39). Zde vlivem kyselého prostředí dochází k aktivaci tohoto enzymu, který degraduje především kolagen typu 1. **Odanacatib** selektivně a reverzibilně inhibuje katepsin K a dochází tím k rychlému snížení kostní resorpce v preklinických a ve fázi I klinických studiích. Ve 24měsíční studii u postmenopauzálních žen s nízkou kostní denzitou dávka 50 mg per os vedla ve srovnání s placebem k nárůstu kostní denzity o 5,5 % v oblasti bederní páteře a o 3,2 % v oblasti proximálního femuru (40). Tento trend byl zachován i při prodloužení léčby o dalších 12 měsíců (41).

Literatura

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785–795.
2. Bayer M, Jeníček J, Kučerová I, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II, část první. Osteologický bulletin 2007; 2: 74–81.
3. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353: 1707.
4. Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med. 1999; 159: 1215–1220.
5. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008; 19: 399–428.
6. Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. Postgrad Med 2010; 122: 82–90.
7. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 y. Am J Clin Nutr 2004; 80: 752–758.
8. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in elderly people. Cochrane Database Syst Rev 2001; 3: CD000340.
9. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, et al. ASBMR Working Group on Musculoskeletal Rehabilitation. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. J Bone Miner Res 2004; 19: 1208–1214.
10. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001; 285: 2891–2897.
11. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2003; 290: 1729–1738.
12. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med 2009; 360: 573–587.
13. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008; 359: 697–708.
14. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282: 637–645.
15. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. Bone 2003; 33: 522–532.
16. Body JJ. Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone 2002; 30(Suppl 5): 75–79.
17. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348: 1535–1541.
18. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study. N Engl J Med 2001; 344: 333–340.
19. Masud T, McClung M, Geusens P. Reducing hip fracture risk with risendronate in elderly women with established osteoporosis. Clin Interv Aging 2009; 4: 445–449.
20. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). J Bone Miner Res 2004; 19: 1241–1249.
21. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809–1822.
22. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. J Am Geriatr Soc 2010; 58: 292–299.
23. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756–765.
24. Krishnan V, Moore TL, Ma YL, et al. Parathyroid hormone bone anabolic action requires Cbfa1/Runx2-dependent signaling. Mol Endocrinol 2003; 17: 423–435.
25. Bellido T, Ali AA, Plotkin LI, et al. Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced anti-apoptotic signaling in osteoblasts. A putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. J Biol Chem 2003; 278: 50259–50272.
26. Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, et al. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation. Bone 2004; 35: 828–835.
27. Wang Y, Nishida S, Boudignon BM, et al. IGF-I receptor is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on bone. J Bone Miner Res 2007; 22: 1329–1337.
28. 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. N Engl J Med 2001; 344: 1434–1441.
29. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146: 326–339.
30. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350: 459–468.
31. Blake GM, Fogelman I. Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy. Clin Interv Aging 2006; 1: 367–375.
32. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. Bone 2009; 45: 1059–1064.
33. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. Bone 2009; 44: 1049–1054.
34. Tu X, Joeng KS, Nakayama KI, et al. Wnt signaling through G protein-linked PKCdelta activation promotes bone formation. Dev Cell 2007; 12: 113–127.
35. Mao J, Wang J, Liu B, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to Axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway. Mol Cell 2001; 7: 801–809.
36. Clevers H. Wnt/b-catenin signaling in development and disease. Cell 2006; 127: 469–480.
37. Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. J Biol Chem 2005; 280: 19883–19887.
38. Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. J Bone Miner Res 2010 (v tisku).
39. Kometani M, Nonomura K, Tomoo T, et al. Hurdles in the drug discovery of cathepsin K inhibitors. Curr Top Med Chem 2010; 10: 733–744.
40. Bone HG, McClung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. J Bone Miner Res 2010; 25: 937–947.
41. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Three-year continued therapy and resolution of effect. J Bone Miner Res 2010 (v tisku).
42. Kocián J, Patlejchová E. Dieta při odvápnění kostí – osteoporóze. Triton, 1998: 151.

Převzato z Med. Pro Praxi 2010; 7(12): 455–460

MUDr. Mária Luchavová

Osteocentrum, III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
maria.luchavova@vfn.cz