

NĚKTERÉ NOVÉ LÉČEBNÉ POSTUPY U POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., doc. MUDr. Pavel Živný, CSc., MUDr. Ladislava Pavlíková

Osteocentrum Fakultní nemocnice, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN, Hradec Králové

Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu postmenopauzální osteoporózy nedoznaly prozatím zásadních změn a základní principy léčby s nezbytnou suplementací kalcia a vitaminu D trvají. Změnilo se však stanovisko k HRT, která je považována více za prevenci než za nezbytný lék první volby. Mimo dosud používané přípravky s antiresorpčním působením (bisfosfonáty, kalcitonin, selektivní modulátory estrogenních receptorů) byly do klinické praxe uvedeny dva léky s osteoanabolickým efektem. Stroncium ranelát je uváděn jako lék s účinkem duálním – osteoanabolickým i antiresorpčním a je slibným lékem pro pacienty s útlumem kostní novotvorby. Teriparatid, rekombinantní 1-34 PTH má mimořádně silný osteoanabolický efekt, stimuluje novotvorbu trabekulární i kortikální kosti. Nutnost parenterální aplikace a ekonomický pohled z něj činí lék pro vybrané pacienty s těžkou, jinak neléčitelnou osteoporózou. Obecně platným úkolem zůstává zvýšení compliance každého způsobu léčby osteoporózy.

Klíčová slova: osteoporóza, terapie, stroncium ranelát, teriparatid, compliance.

SOME NEW THERAPEUTICS FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

The Recommended Guidelines for diagnostics and therapy of primary postmenopausal osteoporosis are still valid and basic steps – supplementation of calcium and vitamin D are basic stones of successful therapy. Hormonal replacement therapy is not considered as a primary and first choice therapy; it is considered as a therapy of menopausal syndrome with positive effect on bone metabolism. Antiresorptive drugs on the Czech market (bisphosphonates, calcitonine, selective estrogen receptor modulators) were enhanced by two osteoanabolic drugs. Stroncium ranelate is the first drug with dual effect on bone metabolism: osteoanabolic and antiresorptive. It could be a promising drug for patients with the attenuation of bone anabolic steps. Teriparatide, very strong osteoanabolic drug, is the recombinant human 1-34 PTH. Teriparatide stimulates bone forming on trabecular as well as on cortical bone. The necessity of daily parenteral application and high price make this drug the special one for patients without any success in other types of therapy. Compliance of any type of therapy remains the main target for future.

Key words: osteoporosis, therapy, stroncium ranelate, teriparatide, compliance.

Interní Med. 2006; 3: 119–122

Osteoporóza přes veškeré diagnostické a terapeutické pokroky posledních let zůstává společensky i medicínsky velmi závažným problémem s narůstající incidencí a prevalencí. Postupující prodlužování průměrné délky života podle dosavadních odhadů bude výskyt choroby dále zvyšovat, včetně narůstajícího počtu komplikací, především fraktur proximálního femuru a kompresivních fraktur páteřních obratlů. Zabránit této progresi se stále nedaří nejen u nás, ale ani v jiných vyspělých zemích. Pouze USA mají doporučené screeningové měření kostní minerální denzity u žen nad 65 let, což je opatření, které vede k včasnému zachytu a možnosti nasazení léčby a předcházení komplikací. Toto doporučení přitom vychází z kalkulací cost-effectiveness a je považováno za ekonomicky výhodné (4). K podobné strategii se neodhodlala nejen Česká republika, ale ani mnohé jiné země světa. Chybou však je, že diagnostika, v posledních letech správně postavená (mimo ostatní nálezy) prioritně na měření kostní minerální denzity (BMD) pouze technikami DXA (dual-energy X-ray absorptiometry), zanedbává často ostatní diagnostické ukazatele, a to i tak významné, jakými jsou fraktury při nepřiměřeném úrazovém ději. Včasné diagnostice (a tedy včasné terapii) tak unikají mnohdy i ženy s kompresivními frakturami obratlů.

Terapeutické možnosti jsou přitom v dnešní době rozsáhlé. Jejich shrnutí lze nalézt v doporučených postupech, vypracovaných Společností pro metabolická onemocnění skeletu (1). Tyto doporučené postupy nevycházejí jen z intuitivních a na zkušenostech založených postupech, ale tam, kde to bylo možné, vycházejí z údajů typu „medicíny založené na důkazech“. Doporučené postupy jsou zvláště cenné pro lékaře, kteří nejsou svým hlavním zaměřením soustředěni na metabolická onemocnění kostí. Jako všechna paušalizovaná doporučení mají nedostatky, které jsou pro takováto doporučení charakteristická – nezahrnují zdravotně ekonomickou analýzu, nejsou soustředěna na podrobnosti ve vedlejších účincích léčby, ale především nemohou zachycovat rychle se měnící spektrum léčebných pří-

pravků a jejich nástup na farmaceutický trh a do denní praxe. Jsou však stále základem, ze kterého je třeba vycházet z hlediska rizikových faktorů, indikací k vyšetření, základních diagnostických postupů a obecných zásad léčby. K těm nepochybně patří stále podceňovaná aktivní spolupráce pacienta ve smyslu pohybového režimu a dostatečného příjmu vápníku a vitamínu D potravou. Nemění se ani stanovisko k potřebné suplementaci vápníku (nejméně 500 mg Ca denně – není-li medicínská kontraindikace) a vitamínu D (400–800 IU denně). Neměla by být opomenuta ani dostatečná saturace organismu dalšími mikronutrienty, jako je fosfor (doporučený příjem 700 mg/d), draslík, magnesium (doporučená dávka 420 mg/d), fluorid a další prvky (bor, měď, zinek, křemík). Většinou lze zajistit dostatečný příjem vyváženou stravou, v případě potřeby je vhodné použít potravní doplňky (7). Významná je role vitaminů, především vitamínu K a vitamínu C; klíčovým však zůstává vitamin D. Je nepochybné, že léčba vitamínem D snižuje riziko fraktur u postmenopauzálních žen. Je známo, že u starších osob se setkáváme jak s primárním deficitem vitamínu D (vyvolaným nedostatečným příjmem), tak deficitem sekundárním (způsobeným nedostatečnou hydroxylací v ledvinách a/nebo rezistencí a sníženou tkáňovou odpovědí na vitamin D). Obě cesty však vedou ke sníženému vstřebávání kalcia střevem, sekundární hyperparathyreóze a involuční osteoporóze. Stoupající počty důkazů o značném podílu sekundárního deficitu vitamínu D tak otevírají diskuze o adekvátnosti použití aktivních analogů vitamínu D, ať již $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (kalcitriolu) či $1_{\alpha}\text{OH}\text{D}_3$ (alfakalcidolu) v léčbě postmenopauzální osteoporózy. Tyto aktivní formy vitamínu D jsou dnes obecně doporučovány nejen u renální osteopatie, ale i u sekundární (zvláště glukokortikoidy indukované) osteoporózy. Množí se však práce dokladující jejich velmi pozitivní efekt i u primární postmenopauzální osteoporózy (9). Nové poznatky posledních let však vedly k několika nepřehlédnutelným změnám i ve speciálních terapeutických postupech.

Postavení hormonální suplementační terapie u postmenopauzálních žen je dnes odlišné od stanovisek v doporučených postupech a především v indikačních kritériích antiresorpční či osteoanabolické terapie. HRT dnes nelze považovat za nezbytný první terapeutický krok a o další (jiné) terapii uvažovat až při „kontraindikaci“ hormonální suplementační terapie. Přesto, že se tento text objevuje ve stanoviscích kategorie komise, nelze jej plně aplikovat. Hormonální terapie, ať již estrogeni či estrogeni + gestageni, je jistě vhodným postupem v terapii příznaků menopauzy a mnoha komplikací, které s sebou klimakterium nese. Je-li z těchto indikací nasazena, je současně velmi vhodnou terapií (a možná ještě více prevencí) osteoporózy. U rozvinuté postmenopauzální osteoporózy, charakterizované poklesem BMD pod hodnotu T-skóre -2,5, či dokonce u pacientek s osteoporotickou frakturou by sólová terapie hormonální suplementací nebyla ve většině případů terapií dostatečnou. Zmíněná stanoviska přitom nezohledňují věk pacientky a zcela ignorují compliance pacientky. Ani uvedené doporučené postupy vydané SMOS navíc nespecifikují roli tibolonu, který nepochybně nelze řadit mezi běžné přípravky HRT.

Z nových přípravků, které jsou k dispozici k léčbě osteoporózy a které jsou registrovány i v České republice, je nutno uvést:

PROTELOS – stroncium ranelát. Jde o sloučeninu dvou atomů stabilního stroncia s organickou kyselinou ranelovou. Účinnou látkou je stroncium, které se v organismu chová podobně jako vápník. Je resorbováno podobně jako vápník ve střevě (resorbuje se asi 25 % podané dávky) a inkorporuje se do kostní tkáně. V krátkodobém pohledu se atomy stroncia adsorbují na povrch hydroxyapatitových krystalů, v dlouhodobém pohledu se část atomů stroncia vymění s atomy vápníku a dlouhodobě se zabuduje do kostní struktury. Izotopové studie prokazují, že po jednorázovém podání stroncium ranelátu per os zůstává ve skeletu po 3 měsících 20 % podané dávky, po 12 měsících 15 % a po 3 letech ještě 11 % dávky absorbované ve střevě. Po třileté

léčbě obvyklou denní dávkou 2 g/d (což představuje celkem asi 750 g) je ve skeletu asi 30 g stroncium. Výměna s vápníkem vede k tomu, že asi 1% vápníku je nahrazeno stronciem, a tedy na 100 atomů vápníku je v kosti 1 atom stroncium (2). Podávání stroncium ranelátu vede k výraznému nárůstu kostní minerální denzity, které ve studii SOTI bylo charakterizováno vzestupem BMD v páteři o 12,7% a v proximálním femuru o 8,6% (6). Tento impresivní efekt je však nutno hodnotit obezřetně – stroncium má vyšší atomové číslo než vápník (38 vs 20), a zeslabuje tedy průnik rtg paprsků více než vápník. To vede k falešnému zvýšení hodnoty BMD, které se různí autoři pokusili korigovat matematicky s využitím retenčních dat a s použitím fantomů s obsahem vápníku a stroncium; pro klinické využití však tyto údaje ještě nejsou dostatečně podloženy a jisté. Nejsou k dispozici ani údaje o tom, jak rychle je stroncium odstraněno z kostí po skončení terapie. Pro jejich získání prozatím chybí dostatečně dlouhé klinické použití stroncium ranelátu u lidí. Lze však předpokládat, že počas mizení stroncium z kostí může dosáhnout až 30 let. Podstata účinku stroncium ranelátu není pouze ve zvýšení kostní minerální denzity. Stroncium ranelát je označován jako první lék s duálním účinkem – antiresorpčním a současně stimulačním novotvorbu kostní tkáně. Klinické studie u postmenopauzálních žen prokázaly nejen signifikantní nárůst BMD (i po korekci), ale i signifikantní zvýšení sérové aktivity kostní izoformy alkalické fosfatázy, signalizující zvýšenou novotvorbu a současně signifikantní snížení koncentrace N-terminálního telopeptidu kolagenu typu I v moči (ukazatel kostní resorpce). Riziko zlomeniny obratle pokleslo po prvním roce léčby o 49%, u žen starších 74 let pokleslo riziko fraktury proximálního femuru o 36% (5). Stroncium ranelát je dobře tolerován (jsou reference o zvýšeném výskytu průjemových stolic), nenarušuje kostní mineralizaci a je nepochybně účinným lékem stimulačním i kostní novotvorbu v dávce 2 g/d.

Dalším novým lékem ze skupiny stimulačních novotvorby je FORSTEO – rekombinantní parathormon, přesněji řečeno aminokyselinová sekvence 1-34 z molekuly parathormonu. Parathormon (PTH) hraje zásadní roli v metabolismu vápníku a v kostní homeostáze. Zvýšená produkce PTH příštítnými tělísky zvyšuje kostní resorpci a uvolňuje kalcium a fosfor z kostní tkáně, zvyšuje reabsorpci vápníku v tubulech ledvin. Stimuluje hydroxylaci vitamínu D a zvyšuje střevní resorpci vápníku u fosforu. Intermitentní podávání PTH však má anabolický efekt na kostní tkáň, a to jak na kortikální, tak trabekulární kost. Důvod tohoto rozdílného efektu není zcela přesně definován, jde však prokazatelně o stimulaci jiné skupiny genů a jejich následnou expresi. To vede ke zvýšené transkripci *c-fos*, osteokalcinu, BMP. Zvyšuje se diferenciace osteoblastů a klesá jejich apoptóza. Výsledkem je zvýšení aktivační frekvence kostních remodelačních jednotek s následnou zvýšenou formací nové kosti. V počátku léčby dokonce dominuje kostní novotvorba i na klidových místech kostního povrchu. Důsledkem je zvýšení tloušťky trabekul, zvýšení počtu trabekul a jejich konektivity. Zvyšuje se tloušťka kortikalis nárůstem periostální kostní novotvorby a současně i mírně zvýšené novotvorby endostální. Odezva je dobře patrná na vzestupu sérových koncentrací markerů kostní novotvorby. Markery kostní resorpce se zvyšují daleko méně a z časového pohledu později. Reflektují tak zvýšený kostní obrát s výraznou převahou kostní novotvorby (3).

Teriparatid stimuluje kostní novotvorbu přímým efektem na osteoblasty, nepřímo zvýšením střevní absorpce vápníku a zvýšením tubulární reabsorpce vápníku v ledvinách. Jednorázové denní podávání 20 mikrogramů teriparatidu zvyšuje apozici nové kosti na povrchu trámčité i kortikální kosti, vyvolanou preferenční stimulací aktivity osteoblastů, kte-

rá převládá nad aktivitou osteoklastů. V klinické studii postmenopauzálních žen s manifestovanou osteoporózou bylo prokázáno zvýšení denzity kostního minerálu po 19 měsících léčby o 9 % v bederní páteři a o 4 % v oblasti proximálního femuru, vždy ve srovnání s placebovou skupinou. Relativní riziko nové fraktury obratle pokleslo na 0,35 a riziko vícečetných fraktur na 0,23. K zabránění jedné nebo více nových zlomenin obratlů je třeba léčit 11 žen po dobu průměrně 19 měsíců. Efekt byl sledován i u mužů, kde byl detekován vzestup kostní minerální denzity v bederní páteři o 5 % a v proximálním femuru o 1 %; nebyl však prokázán významný účinek na výskyt zlomenin. Všechny tyto studie byly prováděny se současnou substitucí 1 000 mg Ca a alespoň 400 IU vitaminu D, přičemž tato substituce byla použita i u kontrolní placebové skupiny (8).

Rekombinantní parathormon je v současné době medikamentózně nejúčinnější stimulátor kostní novotvorby. Indikace je limitována jednak nutností denní parenterální aplikace, a především cenou. V indikovaných případech je však lékem volby. Léčba trvá 18 měsíců a měla by být následována vhodnou antiresorpční terapií, která prodlouží účinný efekt.

Kterákoli terapie osteoporózy je výrazně ovlivněna spoluprací pacienta, jeho compliance, adherencí a perzistencí k léčbě. Retrospektivní studie, provedená nedávno v USA (10), sledovala compliance u žen starších 65 let, léčených pro osteoporózu alendronatem, risedronatem, kalcitoninem, raloxifenem nebo HRT v období 1996–2002. Do studie vstoupilo 40 002 žen. Po prvním roce terapie ji přerušilo 45,2 %! Tento pokles v dalších letech již nebyl tak výrazný, studii po pěti letech dokončilo (ve smyslu compliance s terapií) 47,9 % pacientek. Studie nesledovala podrobně důvody ukončení léčby a měla

řadu dalších nevýhod – nebyl sledován efekt terapie, ani vliv přechodu na jiný léčebný režim. Výsledky mohou naopak být ještě nadhodnoceny tím, že sledována byla pouze preskripce, ne vyzvednutí léku. Upozorňuje však na závažný fakt, že bez dobré spolupráce s pacientem může být i neefektivnější a nejdražší léčba zbytečná.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.
Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: palicka@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. Bayer M, Blahoš J, Broulík P, Doleček R, Donát J, Havelka S, Kasalický P, Kutílek Š, Palička V, Štěpán J, Trnavský K, Vyskočil V, Wilczek H. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. *Osteol. Bull.* 2003; 8/1: 8–13.
2. Blake GM, Fogelman I. Long-Term Effect of Stroncium Ranelate Treatment on BMD. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20/11: 1901–1904.
3. Compston J. Recombinant Parathyroid Hormone in the Management of Osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* 2005; 77/2: 65–71.
4. Compston J. Guidelines for the management of osteoporosis: the present and the future. *Osteoporosis Int.* 2005; 16/10: 1173–1176.
5. Kutílek Š. Stroncium-ranelát – nové terapeutické možnosti v léčbě osteoporózy. *Postgrad. Med.* 2005; 7/4: 391–396.
6. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, et al. The effects of stroncium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 459–468.
7. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Amer. J. Clin. Nutr.* 2005; 81/5-S: 1232S–1239S.
8. Palička V. Teriparatid. *Remedia* 2005; 15/4–5: 452–454.
9. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster J-Y. Vitamin D Analogs Versus Native Vitamin D in Preventing Bone Loss and Osteoporosis-Related Fractures: A Comparative Meta-analysis. *Calcif. Tissue Int.* 2005; 76/3: 176–186.
10. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, Brookhart MA. Compliance With Osteoporosis Medications. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165/20: 2414–2419.