ANTIRESORPČNÍ A OSTEOANABOLICKÁ LÉČIVA, mechanizmy účinku, terapeutická hodnota

Mgr. Šárka Blažková, Mgr. Magda Vytřísalová, doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.
Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

Osteoporóza je chronické metabolické onemocnění skeletu se závažnými klinickými, sociálními a ekonomickými dopady. Je možno jí úspěšně předcházet i léčit. Cílem léčby je zabránit zlomeninám, a to zvýšením (nebo alespoň zachováním) množství a kvality kostní hmoty. Léčba je dlouhodobá a její úspěšnost velmi závisí na spolupráci pacienta. K léčbě postmenopauzální osteoporózy jsou dostupná léčiva, která prokazatelně snižují riziko obratlových i mimoobratlových zlomenin a umožňují zlepšit stav kostní tkáně.
Klíčová slova: osteoporóza, antiresorpční léčiva, osteoanabolika.

ANTIRESOPTIVE AND OSTEOANABOLIC MEDICATIONS – MECHANISMS OF THE EFFECT, THERAPEUTIC VALUE
Osteoporosis is a chronic metabolic disease of skeleton with serious clinical, social and economical consequences. It is possible to prevent and treat it successfully. The treatment goal is to prevent fractures by an increase in amount and quality of bone matrix. The treatment is longstanding and its result depends on patient cooperation. Medications for treatment of postmenopausal osteoporosis that decrease the risk of vertebral and extra vertebral fractures and enable an improvement of bone matrix are available.
Key words: osteoporosis, antiresorptive therapy, osteoanabolics.

Interní Med. 2007; 5: 230–232

Osteoporóza

Podle definice WHO je osteoporóza generalizované systémové onemocnění skeletu charakterizované zhoršenou mechanickou odolností kostí. Zhoršená mechanická odolnost je způsobena změnami množství a kvality kostní hmoty a zvyšuje riziko zlomenin. Následkem těchto zlomenin jsou bolesti, hospitalizace, zhoršení kvality života, sociální závislost, invalidita a v neposlední řadě úmrtí pacienta (13).

Nejzávažnějšími osteoporotickými zlomeninami jsou zlomeniny proximálního femoru, jejichž incidence se po 65. roce věku zvyšuje exponenciálně. Dvě třetiny pacientů po zlomenině proximálního femoru jsou trvale odkázány na pomůcky a dopomoc svého okolí, z toho polovina zůstává trvale odkázána na ústavní péči. Nejčastějšími osteoporotickými zlomeninami jsou však kompresivní zlomeniny obratlových těl. Ve srovnání se zlomeninami proximálního femoru jsou zlomeniny obratlů hůře prokazatelné a jejich valná část uniká klinické diagnóze. Zlomeniny distálního předloktí (Collesovy zlomeniny) jsou nejčastějším typem zlomenin ve věku od 50 do 65 let.

Podle nejnovějších doporučení by se měla diagnostika osteoporózy opírat nejen o výsledky kostní denzitometrie, tedy vyšetření hustoty kostního minerálu (BMD – bone mineral density), ale zhodnotit celkově individuální absolutní riziko zlomeniny, které se podstatně zvyšuje při již prodělané zlomenině nezávisle na BMD (13).

V České republice trpí v současnosti osteoporózou kolem 400 000 žen a 200 000 mužu a se stárnutím populace se incidence stále zvyšuje. Hlavním cílem léčby je zachovat (zvýšit) množství a kvalitu kostní hmoty a tím zabránit zlomeninám (13).

Kost a její remodelace

Kost je tvořena z 20 % organickou matrix, z 10 % vodou a ze 70 % anorganickými součástmi, především hydroxyapatitem. V průběhu života se kost neustále obnovuje a přestavuje – podléhá remodelaci. Remodelaci koordinovaně zajišťují osteoklasty (odstraňují starou kost) a buňky osteoblastické řady. Osteoblasty odpovídají za novotvorbu kosti – syntetizují organickou kostní matrix, kterou v pozdějších fázích svého života mineralizují a usidlují se v ní (přeměněné na osteocyty). Pokud dojde k porušení rovnováhy mezi odbouráváním a novotvorbou kosti, dochází k osteoporóze.

Remodelaci kosti ovlivňuje přes hormonální systém hladina vápníku v krvi, která je závislá na kalcitoniu, parathormonu a vitaminu D. Aktivní forma vitaminu D (kalcitriol) reguluje aktivní transport vápníku ze střeva. Kalcitriol vzniká z prekurzorů přijímaných potravou ve dvou krocích, první se odehrává v játrech a druhý v ledvinách.

Kalcitonin je vylučován štítnou žlázou při vysoké hladině vápníku v krvi. Podporuje vylučování vápníku ledvinami a tlumí aktivitu osteoklastů při zachování aktivity osteoblastů, takže převládá kostní novotvorba a vápník je z krve utilizován do kosti. Parathormon je naopak vylučován příštitnými tělísky při nízké hladině vápníku v krvi. Zvyšuje zpětnou resorpci vápníku v ledvinách a zvyšuje tvorbu klacitriolu, což zvýší příjem vápníku ze střeva. Současně zvyšuje uvolňování vápníku z kostí stimulací osteoklastů a tím kostní resorpce. Dalšími regulátory kostního metabolizmu jsou zejména pohlavní hormony, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, inzulin, růstový hormon a lokální faktory. Estrogeny ovlivňováním exprese genů v buňkách kostní tkáně řídí množství cytokinů odpovědných za regulaci tvorby osteoklastů a délku života osteoblastů. Při nedostatku estrogenů se zvyšuje kostní resorpce. Současně jsou nedostatečně tvořeny cytokiny odpovědné za tvorbu a životnost osteoblastů (14).

Prevence a základní léčba

Prevence osteoporózy spočívá ve vytvoření maximálního množství kostní hmoty během dětství a dospívání. To je možné zajistit kromě vhodné fyzické aktivity dostatečným příjmem vápníku a bílkovin v potravě, dostatkem vitaminu D a vyloučením kouření. U žen je důležité zajistit dostatečný příjem vápníku během těhotenství a laktace.

U starších osob dochází k postupnému snižování novotvorby kosti. U žen v době menopauzy je důležité zabránit zrychleným ztrátám kostní hmoty, které jsou důsledkem fyziologického poklesu estrogenů. Ztrátám kostní hmoty brání především vhodná fyzická aktivita (rychlá chůze alespoň 4 hodiny denně), udržování přiměřené hmotnosti a strava obsahující dostatek vápníku (1,5 g denně u žen po menopauze a mužů starších 65 let) a vitaminu D (400–800 IU denně) (13). Přestože výsledky velkých klinických studií rozpoutaly široké diskuze ohledně rizik při dlouhodobé léčbě hormonální substituční terapií (HRT) a poměr přínos/riziko je oprávněnými autoritami v poslední době přehodnocován, je HRT (pokud nejsou kontraindikace) metodou volby u žen se zvýšenou osteoresorpcí v prvních letech po menopauze.

Farmakoterapie

Podle převažujícího mechanizmu účinku můžeme antiosteoporoticky působící léčiva zařadit do skupiny látek snižujících kostní resorpci (bisfosfonáty, selektivní modulátory estrogenních receptorů, hormonální substituční terapie, kalcitonin a stronci-

um ranelát) nebo zvyšujících kostní formaci (parathormon, stroncium ranelát). Přehled o dostupných přípravcích registrovaných k léčbě postmenopauzální osteoporózy podává tabulka 1. Všechny typy terapie by měly být doplněny suplementací vápníku a vitaminu D, pokud jejich příjem není dostatečný; obzvlášť při současné terapii glukokortikoidy.

Při hodnocení compliance k antiresorpční léčbě se ukázalo, že větší roli hraje pravděpodobně osobnost pacienta, jeho důvěra ve zdravotníka a zdravotnický systém popř. socioekonomické faktory než demografické či zdravotní charakteristiky. Přesto byla vyšší compliance spojena s ženským pohlavím, nižším věkem, menším počtem komorbidit a konkomitantně užívaných léčiv, vyšetřením kostní denzity před a po zahájení léčby či frakturou v anamnéze (12).

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty jsou syntetické analogy pyrofosfátů, které ovlivňují metabolizmus kostní tkáně. Hlavním mechanizmem účinku je inhibice mevalonátové cesty syntézy cholesterolu v osteoklastech, která naruší jejich funkci a vede k apoptóze osteoklastů. Tím je snížena kostní resorpce (2, 10).

Tabulka 1. Přípravky registrované v ČR k léčbě postmenopauzální osteoporózy

skupina	léčivo, léková forma	název přípravku	držitel rozhodnutí o registraci
bisfosfonáty	alendronát tbl	Alendronat-Ratiopharm 70 mg	Ratiopharm
		Alendronatewolff 70	Hexal AG
		Alendros 70	Zentiva
		Lindron	Krka
		Fosamax 70 mg 1× týdně	Merck
		Fosteofos 70	Arrow Generics Limited
	risedronát tbl	Actonel 5 mg	Aventis Pharma
		Actonel 35 mg	Aventis Pharma
	ibandronát tbl	Bonviva	Roche
selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)	raloxifen tbl	Evista	Eli Lilly
kalcitonin	lososí kalcitonin nosní sprej	Miacalcic nasal 200	Novartis
		Osteodon 100 IU Osteodon 200 IU	Zentiva
		Tonocalcin 100 IU Tonocalcin 200 IU	Medicom
osteoanabolická léčiva	teriparatid injekční roztok v peru	Forsteo	Eli Lilly
	stroncium ranelát granulát	Protelos	Servier

Tabulka 2. Doporučení vztahující se k užívání a uchovávání léčiv indikovaných při postmenopauzální osteoporóze včetně obvyklého dávkovacího schématu

bisfosfonáty	užívat ráno po celonočním lačnění, zapíjet čistou vodou, zůstat ve vzpřímené poloze	
alendronát	p. o. 70 mg 1× týdně nebo 10 mg 1× denně	užívat 30 minut před snídaní a jinými léčivy zůstat ve vzpřímené poloze 30 minut po požití léčiva zapíjet nejméně 200 ml vody
risedronát	p. o. 35 mg 1× týdně nebo 5 mg 1× denně	užívat 30 minut před snídaní a jinými léčivy zůstat ve vzpřímené poloze 30 minut po požití léčiva zapíjet nejméně 120 ml vody
ibandronát	p. o. 150 mg 1× měsíčně	užívat 60 minut před snídaní a jinými léčivy zůstat ve vzpřímené poloze 60 minut po požití léčiva zapíjet nejméně 180 ml vody
kalcitonin	nazálně 200 IU 1× denně	neotevřený přípravek uchovávat při teplotě 2–8 °C po otevření uchovávat při pokojové teplotě, do 25 °C spotřebovat do 4 týdnů lahvičkou před aplikací netřepat před prvním použitím uvést do chodu pumpu rozprašovače (třikrát silně stisknout horní díl lahvičky)
raloxifen	p. o. 60 mg 1× denně	přerušit léčbu v případě stavu, který vede k dlouhodobé imobilizaci, znovu zahájit po návratu k pohybu
stroncium ranelát	p. o. 2 g 1× denně	užívat rozmíchané ve sklenici čisté vody před spaním, nejméně 2 hodiny po jídle nebo přípravcích obsahujících vápník
teriparatid	inj. 20 µg 1× denně	uchovávat při teplotě 2–8 °C bez nasazené jehly injikovat do stehna nebo břicha ke každému podání použít novou jehlu

V současné době jsou k léčbě postmenopauzální osteoporózy v České republice registrovány alendronát, risedronát a nově také ibandronát. Alendronát (v dávce 10 mg denně nebo 70 mg týdně) a risedronát (v dávce 5 mg denně nebo 35 mg týdně) snižují riziko výskytu obratlových i mimoobratlových zlomenin u pacientek s postmenopauzální osteoporózou (1, 2, 10). Dosud provedené studie s ibandronátem (v dávce 2,5 mg denně nebo 150 mg měsíčně) ukazují na snížení rizika výskytu obratlových zlomenin (4, 6).

Po podání se vstřebává pouze kolem 1 % podané dávky bisfosfonátu a absorpce je snížena v přítomnosti potravy. S vápníkem a železem tvoří bisfosfonáty neabsorbovatelné sloučeniny (2, 4, 10). Proto by měly být užívány ráno, po několikahodinovém lačnění, nejméně 30–60 minut před snídaní nebo dalšími léčivy a zapíjeny čistou vodou. Těmito opatřeními se zajistí dostatečná biologická dostupnost.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou dyspepsie. Kvůli snížení rizika dráždění sliznice horního gastrointestinálního traktu by pacient měl zapíjet léčivo nejméně plnou sklenicí vody a setrvat ve vzpřímené poloze ještě nejméně 30–60 minut (5) (tabulka 2).

Z důvodu zvýšení compliance k léčbě bisfosfonáty je snahou prodlužování dávkovacího intervalu – alendronát a risedronát je možné podávat jednou týdně, ibandronát jednou měsíčně a zoledronát (klinické hodnocení) dokonce jednou ročně.

Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)

V ČR je k prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy registrován raloxifen, který je (v dávce 60 mg denně) účinný při snižování rizika obratlových zlomenin (3).

Biologické účinky raloxifenu, stejně jako estrogenů, jsou zprostředkovány vazbou na estrogenní receptory v tkáních a regulací exprese genů. Raloxifen je agonistou estrogenu v kostní tkáni, v reprodukčních tkáních působí antagonisticky (snižuje riziko invazivního karcinomu prsu). Stejně jako estrogeny zvyšuje proliferaci osteoblastů a prodlužuje jejich životnost, která je při deficitu estrogenů snížena, a současně upravuje produkci cytokinů a růstových faktorů odpovědných za zvýšenou tvorbu osteoklastů. Brání tak nadměrné resorpci kosti a umožňuje její normální novotvorbu (14).

Užívání raloxifenu je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku žilních tromboembolických příhod, míra rizika je srovnatelná s rizikem při užívání hormonální substituční léčby. Mezi nežádoucí účinky patří návaly horka a křeče v lýtkách.

Kalcitonin

Kalcitonin snižuje aktivitu osteoklastů a jejich počet zásahem do systému druhých poslů v osteoklastu, čímž reguluje jeho genovou expresi. Resorpce kosti je

tímto snížena. Novotvorba kosti, tedy i utilizace volného vápníku z krve, zůstává zachována.

K léčbě postmenopauzální osteoporózy je v ČR registrován syntetický lososí kalcitonin (nosní sprej). V dávce 200 IU denně prokázal snížení rizika obratlových zlomenin (7), snížení rizika zlomenin proximálního femoru prokázáno nebylo. V některých studiích se projevoval analgetický účinek, především u žen s kompresivními zlomeninami obratlových těl (15).

Neotevřený přípravek se uchovává v chladničce, po prvním použití již při pokojové teplotě. Lahvičkou se sprejem se před užitím netřepe, mohlo by dojít k napěnění a tím ovlivnění dávky (tabulka 2). K prevenci akutní ztráty kostní tkáně způsobené náhlou imobilizací je používána injekční forma (15).

Stroncium ranelát

Stroncium ranelát je sůl kyseliny ranelové, obsahující dva stabilní atomy stroncia. Je registrován k léčbě osteoporózy postmenopauzálních žen, u kterých prokázal (v dávce 2 g denně) snížení rizika obratlových i mimoobratlových zlomenin (11).

Stroncium ranelát je prvním léčivem zasahujícím do kostní resorpce i formace (tzv. duální mechanizmus účinku). Snižuje diferenciaci a aktivitu osteoklastů a současně zvyšuje replikaci nedozrálých osteoblastů a aktivitu jejich zralých forem. Tím potlačuje odbourávání kosti a současně podporuje její novotvorbu. V malém množství se inkorporuje do krystalů hydroxyapatitu, což zvyšuje pravidelnost jeho krystalů a pevnost kosti (11).

Po perorálním podání se vstřebává kolem 25 % podaného množství, potrava a vápník snižují biologickou dostupnost (11). Proto se doporučuje užívat léčivo rozmíchané ve sklenici čisté vody, nejlépe před spaním, nejméně dvě hodiny po jídle nebo přípravcích obsahujících vápník (tabulka 2).

Teriparatid

Teriparatid je rekombinantně získaný fragment lidského parathormonu. V klinických studiích (v dávce 20 µg denně) snižoval riziko výskytu obratlových i mimoobratlových zlomenin (8, 9).

Při intermitentním podávání (narozdíl od organizmem kontinuálně produkovaného parathormonu) primárně stimuluje kostní novotvorbu a následně celou kostní remodelaci. Teriparatid zvyšuje tvorbu osteoblastů a současně snižuje jejich apoptózu. To vede k vzestupu absolutního množství osteoblastů v kosti a zvýšené kostní formaci.

Dávka musí být podávána parenterálně, obvykle dávkovacím perem, obdobným jako při aplikaci inzulinu. Pero je nutné uchovávat při teplotě 2–8 °C (tabulka 2). Z ekonomických důvodů je léčba teriparatidem vyhrazená pro případy těžké osteoporózy (mnohočetné zlomeniny obratlů, selhání předchozí antiresorpční léčby) a její použití je omezeno na vybraná pracoviště.

Závěr

Při terapii dlouhodobých (často asymptomatických) onemocnění je vždy důležitá spolupráce pacienta a jeho motivace k léčbě. Osteoporóza není v tomto směru žádnou výjimkou. Některá antiresorpční nebo osteoanabolicky působící léčiva vyžadují dodržování speciálního způsobu užívání (bisfosfonáty, stroncium ranelát) či uchovávání (kalcitonin, teriparatid).

Převzato z Prakt. Lékáren. 2006; 3: 114–117.

Mgr. Magda Vytřísalová
Katedra sociální a klinické farmacie,
Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203
Hradec Králové 500 05
e-mail: vytrisalova@faf.cuni.cz

Literatura

1. Black M, Cummings R, Karpf B, 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.
2. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23: 517–523.
3. Ettinger B, Black D, Mitlak B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA 1999; 282: 637–645.
4. Hála T. Ibandronat v léčbě postmenopauzální osteoporózy. Farmakoterapie 2005; 5: 413–419.
5. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. Endocr Pract 2003; 9: 544–564.
6. Chesnut CH, Ettinger M, Miller P, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. Curr Med Res Opin 2005; 21: 391–401.
7. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000; 109: 267–276.
8. Kutílek Š, Feřtek D, Hála T a kol. Nové perspektivy v léčbě osteoporózy. Farmakoterapie 2005; 5: 429–433.
9. Neer M, Arnaud D, Zanchetta R, 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.
10. Péréz-López F. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. Maturitas 2004; 48: 179–192.
11. Reginster J. et.al. Strontiumranelate in osteoporosis. Curr Pharm Design 2002; 8: 1907–1916.
12. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. Arch Intern Med 2005; 165: 2414–2419.
13. Štěpán J. Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. Farmakoterapie 2005; 5: 485–494.
14. Štěpán J. Možnosti zásahu do poruch metabolizmu kostí při osteoporóze. Remedia 2003; 14: 244–250.
15. Štěpán J, Doležal T. Calcitonium (kalcitonin). Remedia 2004; 14: 218–224.