

FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA OSTEOPORÓZY

Daniel Čierny, Zdenko Killinger, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava, pracovisko Ružinov

Osteoporóza v súčasnosti predstavuje čoraz závažnejší medicínsky i farmakoekonomický problém. So zlepšovaním diagnostických možností a s predlžujúcim sa priemerným vekom populácie stúpa percento výskytu osteoporózy v populácii a do popredia sa dostávajú jej komplikácie v zmysle fraktúr stehennej kosti, chrbtice a predlaktia, ale i iných oblastí kostry. Autori v práci podávajú prehľad súčasných terapeutických možností liečby osteoporózy.

Kľúčové slová: osteoporóza, farmakologická liečba, prevencia.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Osteoporosis becomes today increasingly significant medical, pharmaceutical and economical problem. Improved diagnostics and increased mean age are associated with increased incidence of osteoporosis and its complications, especially fracture of femur, spine, forearm and other regions of skeleton. The aim of the article is to present current therapeutic options in the treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, pharmacological treatment, prevention.

Via pract., 2008, roč. 5 (11): 462–464

Úvod

Osteoporóza je *metabolické ochorenie skeletu*, charakterizované úbytkom kostnej hmoty a narušením mikroarchitektoniky kosti, následkom čoho vznikajú *fraktúry*, najmä kompresívne fraktúry stavcov, fraktúry femuru a zápästia, a to často i spontánne, respektíve po neadekvátnej traume.

Vo vekovej populácii nad 50 rokov možno očakávať, že každá druhá žena a každý ôsmy muž utrpí počas svojho života aspoň jednu osteoporotickú fraktúru. Fraktúry majú závažný dopad na kvalitu života a zvyšujú mortalitu. Predpokladaný **výskyt osteoporózy** sa u kaukazskej populácie pohybuje medzi 6 – 7 %.

Základné skupiny liečiv

V súčasnosti existuje viacero skupín liekov s rôznym mechanizmom účinku, ktoré majú dokumentovanú účinnosť na redukciu vertebrálnych i nevertebrálnych fraktúr. Zníženie rizika vzniku osteoporotických fraktúr je hlavným cieľom farmakologickej liečby.

Lieky používané pri liečbe osteoporózy môžeme rozdeliť podľa mechanizmu ich účinku na medikamenty potlačujúce odbúravanie kosti, čiže *antiresorpčné* (bisfosfonáty, kalcitonín, SERMs), na lieky stimulujúce novotvorbu kostí, čiže *osteoforlačné* (parathormón, teriparatid) a lieky s duálnym, *osteoforlačným i antiresorpčným účinkom* (stroncium ranelát).

Kalcium a vitamín D

Substitúcia kalcia a vitamínu D patrí k najdôležitejším preventívnym i terapeutickým opatreniam. Ideálne je zabezpečiť odporúčené množstvo vápnika (1000-1500 mg/deň) v bežnej strave. V prípade, že pacient nedokáže stravou prijať odporúčané množstvo kalcia (laktózová intolerancia, hyperlipoproteínémia a pod.), je indikovaná suplementácia pomocou prípravkov vápnika. K najčastejším nežiaducim

účinkom kalciových preparátov patria obstipácie, nafukovanie a abdominálne bolesti. Liečba kalciom v odporúčených dávkach sa považuje za bezpečnú, vždy je však potrebné brať do úvahy jej kontraindikácie (hyperkalcémia, idiopatická hyperkalcúria s nefrolitiázou a iné). Z tohto dôvodu je potrebné je pred nasadením dlhodobej suplementácie vyšetriť hladinu kalcia v sére a 24-hodinovú kalcúriu. Doporučená denná dávka vitamínu D je 800 IU denne (t.j. 20 ug). U pacientov, kde nie je zaručená compliance, je možné podávať nárazovo vysoké dávky vitamínu D (300 000 IU) najmä v zimných mesiacoch.

Alfakalcidol

Liečba alfakalcidolom je novšia modalita liečby osteoporózy. Ide o **syntetický 1-OH vitamín D3**. Hydroxyláciou v pečeni vzniká kalcitriol (1,25-dihydrocholecalciferol), ktorý je aktívnym vitamínom D. Jeho účinky spočívajú vo zvýšení intestinálnej absorpcie kalcia, znížení sekrécie parathormónu a v zlepšení mineralizácie kosti. Viaceré klinické štúdie preukázali, že alfakalcidol **zlepšuje svalovú silu, funkčnú schopnosť chôdze a posturálnu stabilitu**, čím redukuje riziko pádov a tak i ďalší z rizikových faktorov vzniku fraktúr. Pri liečbe sa odporúča monitorovanie koncentrácie vápnika a fosfátov v krvi a 24-hodinovej kalcúrie. Tieto vyšetrenia by sa najmä na začiatku liečby mali robiť v týždňových alebo mesačných intervaloch.

Hormonálna substitučná terapia

Hormonálna substitučná terapia (HST) bola v minulosti používaná na liečbu osteoporózy. Estrogény, ako prirodzený regulátor kostného metabolismu, ovplyvňujú činnosť osteoklastov a intenzitu resorpcie. Náhly pokles hladín po menopauze vedie k zintenzívneniu kostnej resorpcie, a tak k osteoporóze. Podávanie HST postmenopauzálnym ženám

vedie k nárastu hodnôt BMD i k redukcii rizika vertebrálnych i nevertebrálnych fraktúr. Vzhľadom na zvýšené riziko karcinómu prsníka, tromboembolických a kardiovaskulárnych príhod i cerebrovaskulárnych komplikácií HST v súčasnosti **nie je indikovaná na liečbu a prevenciu osteoporózy**, jej indikáciou predovšetkým ostáva klimakterický syndróm. Stále viac sa zdôrazňuje podávanie nižších dávok estrogénov, prípadne ich iné aplikačné formy (gély, náplaste) (1).

Bisfosfonáty

K najpoužívanejším liečivám patria **bisfosfonáty (alendronát, rizedronát, ibandronát)**, ktoré patria k najsilnejším inhibítorm kostnej resorpcie. Ich účinok je založený na **inhibícii enzýmu tarnezylpyrofosfátsyntázy**, ktorý je kľúčový enzým ďalšieho metabolického reťazca, čo v konečnom dôsledku vedie k apoptóze osteoklastov.

Efekt bisfosfonátov bol dokumentovaný viacerými klinickými štúdiami (FIT, FOSIT-alendronát, HIP, VERT – rizedronát, BONE – ibandronát) (2, 3). Ich výhodou je komfortné dávkovanie, týždenne v prípade alendronátu, raz mesačne v prípade ibandronátu a najnovšie i rizedronátu (užívajú sa dve tbl dva po sebe idúce dni). Z nežiaducich účinkov perorálnych bisfosfonátov je v popredí vplyv na sliznicu horného gastrointestinálneho traktu (GIT) v zmysle ezofagitídy, erózií až ulcerácií ezofagu, preto je potrebné u pacientov, u ktorých je podozrenie na spomínané ochorenia, prípadne je známy údaj o ich prítomnosti v anamnéze, indikovať bisfosfonáty až po vylúčení závažnejšieho postihnutia tráviaceho traktu, prípadne zväziť intravenóznou formou podania bisfosfonátov. K dispozícii je intravenózna liečba ibandronátom v trojmesačných intervaloch a aj intravenózna liečba **zolendronátom**, ktorý sa podáva v jednoročných intervaloch (4, 5). K ďalším

závažným, i keď zriedkavým nežiaducim účinkom bisfosfonátov patrí osteonekróza čeľustných kostí. Treba však spomenúť, že tieto prípady boli popísané najmä pri parenterálnom podaní bisfosfonátov v niekoľkonásobne vyšších dávkach u onkologických pacientov. Bisfosfonáty sú v súčasnosti najčastejšie používané preparáty v terapii postmenopauzálnej osteoporózy.

Kalcitonín

Kalcitonín je polypeptidový **hormón, produkováný** parafolikulárnymi **bunkami štítnej žľazy**. Podieľa sa na riadení kalcio-fosfátového metabolizmu. Jeho účinok na kosť vedie v konečnom dôsledku k **potlačeniu osteoresorpcie**. V medicíne sa používa lososí kalcitonín, ktorý má výraznejší účinok než humánný. V štúdiu PROOF bola dokázaná redukcia vertebrálnych fraktúr. Kalcitonín má **aj priaznivý analgetický efekt**, čo sa využíva pri tlmení bolesti pri vertebrálnych fraktúrach, prípadne pri metastatickom postihnúť chrbtice. Aplikuje sa nazálne vo forme spray, denná dávka je 200 IU. K nežiaducim účinkom, ktoré sú však vzácné, patria alergické reakcie, cefalea, prípadne poškodenie nosnej sliznice. Nevýhodou kalcitonínu je i vznik tolerancie a s tým spojený pokles účinku. Po prerušení podávania je však tento efekt reverzibilný (6).

Selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERMs)

Sú to **nehormonálne prípravky**, schopné väzby na tkanivové receptory estrogénov. V osteológii sa používa prípravok **raloxifén**. Mechanizmus účinku na kostné tkanivo spočíva v agonistickom pôsobení s estrogénmi a vedie k **poklesu kostnej resorpcie**. Efekt raloxifénu bol dokumentovaný v štúdiu MORE,

kde u postklimakterických žien s osteoporózou viedol k redukcii vertebrálnych fraktúr, a to tak v prípade už existujúcich, ako i novovzniknutých, i k nárastu BMD. Okrem vplyvu na kostný metabolizmus raloxifén znižuje i incidenciu karcinómu prsníka. K najzávažnejším nežiaducim účinkom raloxifénu patrí zvýšené riziko tromboembolickej choroby (7).

Parathormón, teriparatid

Liečba osteoporózy teriparatidom a parathormónom je založená na odlišnom, osteoformačnom efekte a patrí k novším modalitám liečby osteoporózy. Endogénny **parathormón** sa skladá z reťazca 84 aminokyselín a je **hlavným regulátorom kalcio-fosfátového metabolizmu**. V obličkách zvyšuje tubulárnu reabsorpciu kalcia a nepriamo účinkuje i na črevný trakt, kde zlepšuje vstrebávanie kalcia. V kosti reguluje remodeláciu. Intermittentné podávanie (jedenkrát denne) vedie k prechodnému zvýšeniu sérových koncentrácií a preferenčne stimuluje aktivitu osteoblastov, čo vedie k stimulácii kostnej formácie. Anabolické efekty parathormónu spočívajú v náraste kostnej hmoty, zvýšení počtu osteoblastov a zvýšení pevnosti kosti. V klinických štúdiách bol dokumentovaný pozitívny efekt teriparatidu i parathormónu na redukcii rizika vertebrálnych fraktúr i na vzostup BMD (8, 9). Liečba je však finančne náročná a preto je vyhradená pre vybranú skupinu pacientov, ktorí spĺňajú indikačné kritériá. Prípravok sa podáva vo forme subkutánnych injekcií jedenkrát denne, odporučená dĺžka liečby je 18 mesiacov. K vedľajším účinkom patrí cefalea, nauzea a hyperkalcémia.

Stroncium ranelát

Stroncium ranelát je prípravok s **duálnym, osteoformačným i anti-resorpčným efektom**, čím

sa odlišuje od ostatných liekov, používaných v liečbe postmenopauzálnej osteoporózy. Potlačenie resorpcie kosti sa deje vďaka inhibícii diferenciácie preosteoklastov na osteoklasty spolu so znížením aktivity už zreých osteoklastov. Stimulácia kostnej novotvorby je v dôsledku podpory replikácie preosteoblastov. Výsledkom je tak obnovenie rovnováhy kostného obratu v prospech kostnej formácie. Toto priaznivé ovplyvnenie remodelácie a dosiahnutie **uncoupling** efektu je sprostredkované jednak vplyvom stroncia na **Calcium sensing receptor**, ktorý sa nachádza na povrchu buniek celej rady orgánov, ako aj vplyvom na osteoprotegerín a receptorový aktivátor nukleárneho faktora NF-KB (RANK) a jeho ligand (RANKL). Tie hrajú hlavnú úlohu v diferenciácii a aktivácii osteoklastov, pričom osteoprotegerín (OPG) je potentným inhibítorom osteoklastickej diferenciácie a aktivácie. Pozitívny efekt liečby stroncium ranelátom a vplyv na redukcii vertebrálnych i nevertebrálnych fraktúr bol potvrdený viacerými klinickými štúdiami (SOTI, TROPOS) (10, 11). K nežiaducim účinkom liečby stroncium ranelátom patria dyspeptické ťažkosti v zmysle nauzey, hnačiek. Raritne bol pri liečbe stroncium ranelátom popísaný výskyt DRESS syndrómu (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*).

Denosumab

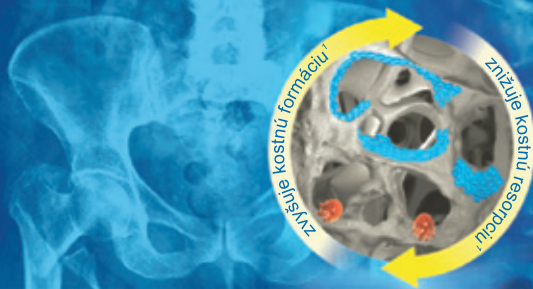
V súčasnosti sa pozornosť venuje i možnosti využitia biologických prípravkov v liečbe postmenopauzálnej osteoporózy. **Denosumab** je plne **humánna monoklonálna protilátka**, viažuca RANKL, čím zasahuje do ďalšej diferenciácie a zrenia osteoklastov. V súčasnosti prebiehajú 3. fázy klinických štúdií s týmto prípravkom (12).

PROTELOS® 2g

Granulát na perorálnu suspenziu | Stroncium ranelát

kosť je živé tkanivo

REŠPEKTUJE KOSŤ
AKO ŽIVÉ TKANIVO



"Výsledkom je obnovenie rovnováhy kostného obratu v prospech kostnej formácie"²

► znižuje riziko vertebrálnych fraktúr a fraktúr bedra³⁻⁴

1 vrecko večer

Literatúra: 1, Marie P.J, Ammann P, Bovin G, et al. *Calcif Tissue Int*. 2001;69:121-129. 2, Schválený slovenský súhrn charakteristických vlastností. 3, Meunier P.J, Roux C, Seeman E, et al. *N Engl J Med*. 2004;350:459-468. 4, Reginster JY, Seeman E, DeVernejoul MC, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816-2822.

PROTELOS® 2g granulát na perorálnu suspenziu Zloženie: Každé vrecko obsahuje 2 g stroncium ranelátu, pomocné látky. **Indikácie:** Liečba postmenopauzálnej osteoporózy na zníženie rizika vertebrálnych fraktúr a fraktúr bedra. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná denná dávka je jedno 2 g vrecko raz denne perorálne. Absorpcia stroncium ranelátu je znížená príjmom potravy, mlieka a mliečnych výrobkov, a preto sa má liek podávať medzi jedlami. Vzhľadom na pomalú absorpciu sa má užívať pred spaním, prednostne najmenej dve hodiny po jedle. Granulát vo vreckách sa musí užívať ako suspenzia v pohári vody. Suspenziu je potrebné vypiť ihneď po pripravení. **Pacienti liečení stroncium ranelátom majú dostávať doplnky vitamínu D a vápnika, ak ich príjem stravou nie je dostatočný. Žiadna úprava dávkovania nie je potrebná u starších pacientov, u pacientov s poškodením funkcie pečene, ani u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-70 ml/min). Stroncium ranelát sa neodporúča u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min). **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** Liek sa neodporúča pacientkám s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min a u pacientov s chronickým poškodením funkcie obličiek sa odporúča pravidelné sledovanie funkcie obličiek. Liek má byť používaný s opatrnosťou u pacientok so zvýšeným rizikom VTE, vrátane pacientok s niekdajšou anamnézou VTE. Stroncium interferuje s kolorimetrickými metódami stanovenia koncentrácií vápnika v krvi a moči. Liek obsahuje zdroj fenylalanínu, ktorý môže byť škodlivý pre osoby s fenylketonúriou. V prípade závažnejergickej reakcie (ako je opuch tváre, ťažkosti s dýchaním alebo prehltnutím, kožná vyrážka spolu so systémovými príznakmi) sa má liečba natrvalo prerušiť. **Liekové interakcie:** Biologickú dostupnosť liečiva môže znížiť potrava, mlieko, mliečne výrobky a lieky obsahujúce vápnik, preto má byť podávanie PROTELOSu a týchto produktov oddelené najmenej 2-hodinovým odstupom. Podanie hydroxidov hlinítoho a horečnatého dve hodiny pred alebo spolu so stroncium ranelátom spôsobilo mierne zníženie absorpcie liečiva, pričom absorpcia bola takmer neovplyvnená, keď bolo antacidum podávané dve hodiny po stroncium raneláte. Z tohto dôvodu je vhodné užité antacidov najmenej 2 hodiny po stroncium raneláte. Ak však nie je možné tento dávkovací režim dodržať, je prijateľné ich súčasné podávanie. Keďže divalenté kationy môžu v gastrointestinálnom trakte vytvárať komplexy s perorálnymi tetracyklínmi a chinolónovými antibiotikami, a tým znížiť ich absorpciu, súčasné podávanie stroncium ranelátu s týmito liekmi sa neodporúča a liečba liekom PROTELOS sa má počas ich užívania dočasne prerušiť. **Nežiaduce účinky:** Percento oslkového výskytu nežiaducich udalostí pri stroncium raneláte sa nelíšilo od placebo, a tieto nežiaduce udalosti boli spravidla mierne a dočasné. Najčastejšie nežiaduce udalosti boli bolesti hlavy, nauzea, hnačka, riedka stolica, dermatitída a ekzém, muskuloskeletálna bolesť. **Balenie:** Vrecká 28 x 2g. **Dátum poslednej revízie textu:** Január 2008. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je čiastočne uhrádzaný na základe verejného zdravotného poistenia. Podrobnejšie informácie nájdete v plnej verzii Súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý Vám poskytneme na adrese: Servier Slovensko, spol. s r. o., Mostová 2, 811 02 Bratislava, tel.: 02/59204111, fax: 02/54432690 **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Les Laboratoires Servier, 22 rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Francúzsko****

Záver

- Neodmysliteľnou súčasťou komplexnej terapie osteoporózy je i starostlivosť o dostatočnú pohybovú aktivitu a rehabilitácia.
- Farmakologická liečba by mala byť indikovaná v prípade dokázanej osteoporotickej fraktúry u postmenopauzálnych žien, respektíve pri denzitometricky potvrdených hodnotách BMD < -2,5.
- Dôležitou súčasťou starostlivosti o pacienta je i monitorovanie liečby, v rámci ktorého sa pátra

po výskyte eventuálnych nežiaducich účinkov liečby, hodnotí sa účinnosť liečby (vznik nových fraktúr, dynamika BMD a markerov kostného obratu).

- Terapeutické možnosti osteoporózy sa neustále rozširujú, skúmajú sa nové liečebné postupy, vyvíjajú sa lieky s novými mechanizmami účinku. Preto je v súčasnosti dostatok možností, aby sme adekvátnymi preventívnymi a liečebnými opatreniami mohli znížiť riziko vzniku

osteoporózy, jej komplikácií a zlepšiť kvalitu života pacientov.

MUDr. Daniel Čierny

V. interná klinika LFUK a FNŠP Bratislava, pracovisko Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: daniel.cierny@zoznam.sk

Literatúra

1. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre diagnostiku a liečbu osteoporózy. Vestník MZ SR 2006; 54: 9–16.
2. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effect of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized control trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT Study Group) JAMA 1999; 282: 1344–1352.
3. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial (FIT) Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 118–124.
4. Reginster JY, Neuprez A, Bruyere O. Ibandronate in profile: drug characteristic and clinical efficacy. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4 (7): 941–951.
5. Woodis CB. Once yearly administered intravenous zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis. Ann Pharmacother 2008; 42: 1085–1089.
6. Arnala I, Saastamoinen J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. Bone 1996; 18: 629–632.
7. Rosa J, Vanuga P, Payer J. Raloxifene in clinical practice. Results of the non-interventional study CORAL (COmpliance with RALoxifene). Vnitr Lek 2008; 54: 217–219, 221–224.
8. 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.
9. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger M et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. Ann Intern Med 2007; 146: 326–339.
10. Meunier PJ, Roux CH, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. New England Journal of Medicine 2004; 350: 459–468.
11. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2005; 90: 2816–2822.
12. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2149–2157.

**Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave,
Detská fakultná nemocnica s poliklinikou v Bratislave,
2. detská klinika LF UK a DFNSP v Bratislave,
Slovenská pediatrická spoločnosť, Slovenská lekárska spoločnosť
a časopis Pediatria pre prax**

vás pozývajú na

49. PEDIATRICKÉ DNI PEDIATRIA PRE PRAX



16. – 17. apríl 2009, Bratislava, City Hotel Bratislava

Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

Organizačné zabezpečenie: Michaela Malová, SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava
tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384, e-mail: malova@solen.sk, www.solen.sk