

Farmakoterapie osteoporózy II.: aminobisfosfonáty, kalcitonin, teriparatid a parathormon

prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.

Revmatologický ústav a 1. LF UK, Praha

Je podán přehled farmakologických vlastností antiresorpčních a osteoanabolických léků, jejich rozdělení, hlavní indikace v léčbě primární a sekundární osteoporózy, nežádoucí účinky a kontraindikace.

Klíčová slova: aminobisfosfonáty, kalcitonin, osteoporóza, parathormon, riziko, teriparatid, zlomeniny.

Pharmacotherapy of osteoporosis II.: aminobisphosphonates, calcitonin, teriparatide and parathormon

This paper critically reviews the clinical data available to date on pharmacological properties of anticatabolic and bone anabolic treatments for primary and secondary osteoporosis, their effects and contraindications.

Key words: aminobisphosphonates, calcitonin, osteoporosis, parathormon, risk, teriparatide, fracture.

Prakt. lékař. 2009; 5(5): 210–213

Aminobisfosfonáty (ABP)

ATC skupina M05BA04 (kyselina alendronová) a M05BB03 (kyselina alendronová a cholekalciferol), M05BA06 (kyselina ibandronová), M05BA07 (kyselina risedronová), M05BA08 (kyselina zoledronová)

Bisfosfonáty se podle mechanismu účinků dělí na nedusíkaté (etidronát, klotronát, tiludronát), alkylované aminobisfosfonáty (pamidronát, alendronát, neridronát, olpadronát, ibandronát) a heterocyklické aminobisfosfonáty (risedronát a zoledronát). Bisfosfonáty uvedené v ATC skupině M05BA02 (kyselina klotronová), M05BA03 (kyselina pamidronová) a přípravky Bondronat a Zometa (ATC skupina M05BA08) jsou užívány v onkologických indikacích a při léčbě Pagetovy kostní choroby, ale v České republice nejsou doporučeny a užívány pro léčbu osteoporózy.

Indikace. ABP jsou indikovány pro léčbu osteoporózy při denzitě kostního minerálu BMD $\leq -2,5$ SD, prokázané dvouenergií rentgenovou absorpciometrií (DXA) nebo zlomeninou u žen po menopauze. V klinické praxi se některé ABP užívají také pro léčbu osteoporózy u mužů. Aminobisfosfonáty se podávají buď jako tablety (alendronát 70 mg a risedronát 35 mg jednou týdně, ibandronát 150 mg jednou měsíčně), nebo i. v. (ibandronát 3 mg jednou za 3 měsíce, zoledronát 5 mg jednou za rok).

Účinnost ABP závisí na postranních řetězcích molekuly, i když farmakokinetika všech ABP je obdobná. K inhibici osteoklastické osteoresorpce dojde po internalizaci ABP do osteoklastu. Aminobisfosfonáty inhibují katalytickou aktivitu farnesyldifosfát syntasy, jednoho z enzymů mevalonátové metabolické cesty syntézy cho-

lesterolu. Tento enzym je také nutný pro tvorbu isoprenoidních lipidů, které brání apoptóze buněk a zachovávají morfologii a funkci osteoklastů. Při léčbě ABP se proto zkracuje životnost osteoklastů. Zoledronát tlumí aktivitu enzymu více než 10 000x účinněji než bisfosfonát první generace, etidronát a řádově více než alendronát, risedronát nebo ibandronát. Na postranních řetězcích molekuly závisí také afinita ABP ke kostnímu minerálu. K dispozici jsou jednak ABP s nízkou afinitou k minerálu (risedronát a ibandronát), jejichž charakteristikami jsou slabá vazba na kost, vysoká desorpce, nízké opakované navázání na kostní povrch a velká difuze do kosti, jednak zoledronát a alendronát, které se na kost vážou silně, málo se z kosti uvolňují a poté se zase silně navážou, ale do kosti difundují málo. Po vysazení léčby proto přetrvává účinek na kost u různých ABP různě dlouho.

Všechny perorální ABP snižují riziko zlomenin obrátlu o 40–60 %, parenterální zoledronát o 70 % (1–6). Relativní riziko neobratlových zlomenin se v klinických studiích po 3 letech statisticky významně snižovalo při léčbě zoledronátem a v jedné studii s risedronátem (graf 1). Snižování rizika zlomenin v oblasti kyčle bylo prokázano při léčbě všemi aminobisfosfonáty kromě ibandronátu. Zoledronát toto riziko snižuje o 41 % a jako zatím jediný se uplatnil v sekundární prevenci zlomenin u pacientů s již prodělanou zlomeninou v oblasti kyčle. Nárůst BMD při léčbě ABP je úměrný stupni útlumu kostní remodelace, mnohem méně však poklesu rizika zlomenin.

Nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky ABP závisí mj. na dávce, frekvenci podávání a do-

sažené lokální koncentraci ve tkáni. Bisfosfonáty jsou syntetická analoga pyrofosfátu, která nejsou na rozdíl od pyrofosfátu v organismu enzymaticky hydrolyzována a nemohou být z těla metabolicky odstraněna. Díky své chemické struktuře se bisfosfonáty vážou na kostní minerál. V prvních 24 hodinách po podání ABP se v kostech vylučuje 50–60 % podané dávky, přičemž vyšší koncentrace jsou dosahovány v oblastech skeletu s vyšším metabolickým obrátem. Většina podané dávky ABP, která není zachycena ve skeletu, se vylučuje močí úměrně clearance kreatininu. Clearance ABP je u pacientů se zhoršenými funkcemi ledvin pomalejší než u zdravých osob. Při eGFR $< 0,6$ ml/sec/1,73 m² nemá být žádný ABP podáván, protože v této situaci není známa bezpečnost léčby.

Klinicky významná **irritace sliznice jícnu a žaludku**, pozorovaná při denním perorálním podávání ABP, se většinou neuplatňuje při užívání ABP v delších časových intervalech a při dodržení doporučeného způsobu podání tablety (ráno nalačno, zapit dostatečným množstvím čisté vody a 30–60 minut nejíst a nelehát si).

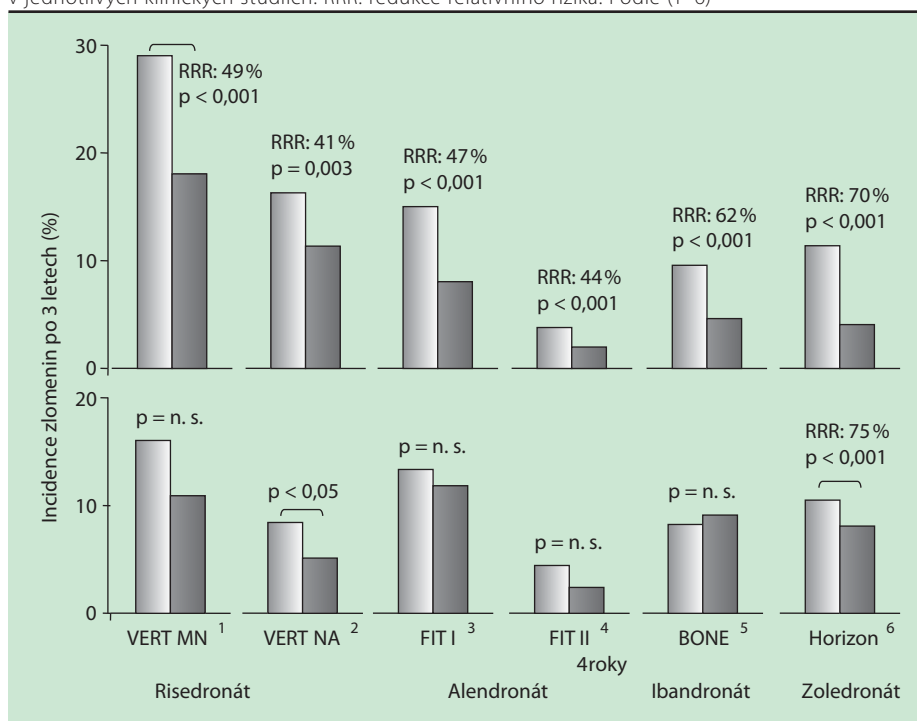
Při léčbě osteoporózy může docházet i při dodržení doporučeného způsobu podávání ABP ke klinicky významné **reakci akutní fáze** (horečka, bolesti kostí a svalů). Reakce se zjišťuje zpravidla do 3 dnů jen po první dávce a spontánně odeznívá do 2–7 dnů. Příznaky jsou ojedinělé při perorálním podávání ABP, ale po prvním parenterálním podání ABP je uváděna až desetina pacientů. Výskyt příznaků lze snížit podáváním paracetamolu, až 1 000 mg 4x denně po dobu 3 dnů.

Podání ABP je kontraindikováno při **hypokalcémii**. Trvalý útlum osteoresorpce při léčbě ABP navíc snižuje schopnost skeletu se podílet na rychlé úpravě kalcémie. Trvalá suplementace vápníkem a vitaminem D je zdůvodněna také zjištěním, že léčba ABP nemá bez dostatečného zásobení vitaminem D očekávaný efekt. Před zahájením léčby ABP má být stanovena koncentrace vápníku a 25-hydroxyvitaminu D v séru a existující hypokalcémie upravena. Také jiné poruchy metabolismu minerálů musejí být účinně léčeny (hypoparathyreóza, střevní malabsorpce vápníku).

Pro bezpečnost dlouhodobého podávání ABP může mít význam **nadměrné utlumení novotvorby osteoblastů**, pokud jsou tyto buňky vyššími koncentracemi ABP vystaveny opakovaně v obdobích kratších než půl roku a dojde k jejich apoptóze. Alendronát snižuje novotvorbu kostní hmoty v průměru o více než 90 % a léčba by v takovém případě neměla pokračovat déle než 3 roky. Risedronát v porovnání s ostatními aminobisfosfonáty tlumí remodelaci kosti významně méně, aniž by tím byl ovlivněn jeho účinek na riziko zlomenin. Zpomalená obnova a resorpce kosti umožňuje sice delší sekundární mineralizaci, ale kost je více a homogenněji mineralizovaná (7), mohou vzniknout subtrochanterické a diafyzální zlomeniny dlouhých kostí (8, 9) a uvádí se vyšší riziko nesrůstání zlomenin. V tomto směru je inovativní léčba kys. zoledronovou, která se podává jednou za rok. Tlumivé účinky léku na obnovu kostní hmoty během tohoto období zčásti odeznívají (10). Navíc odpadají komplikace spojené s perorálním podáváním. Při intravenózním podání je zajištěna plná compliance, která je u perorálních přípravků jen poloviční, a je proto vážným farmakoekonomickým problémem (graf 2) (11).

Plnou compliance se také vysvětluje lepší účinnost léčby zoledronátem na snížení rizika

Graf 1. Riziko zlomenin obratlů (nahoře) a neobratlových zlomenin (dole) u žen s postmenopauzální osteoporózou ve skupině s placebem (světle) a léčených aminobisfosfonátem (tmavě), zjištěné v jednotlivých klinických studiích. RRR: redukce relativního rizika. Podle (1–6)



zlomenin obratlových, neobratlových i kyčle, než mají perorální ABP (6). Osteonekróza čelisti, popisovaná při častém podávání vysokých dávek ABP u nádorových onemocnění, ani fibrilace síní nepatří k nežádoucím účinkům ABP při léčbě osteoporózy. Přesto se doporučuje odložit traumatizující výkon na čelisti o měsíc po i. v. podání vysoké dávky ABP.

Kalcitonin

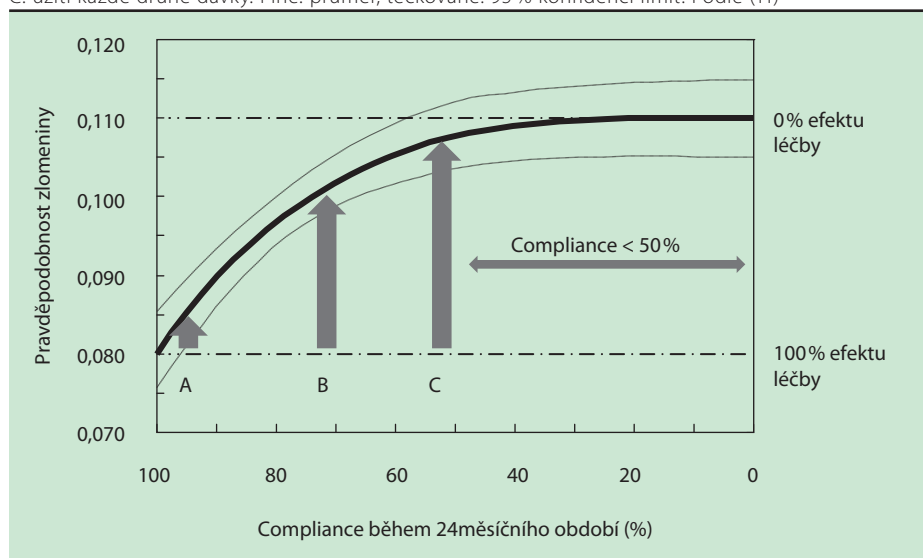
ATC skupina H05BA01 (kalcitonin lososí syntetický)

Indikace. Kalcitonin je endogenní peptidový hormon, registrovaný pro léčbu osteoporózy prokázané DXA (BMD $\leq -2,5$ SD) nebo zlomeninou u žen po menopauze. Lososí kalcitonin je užíván jako nazální sprej (100 nebo 200 IU v jedné dávce) a jako roztok pro s. c. nebo i. m. podání

(50 nebo 100 IU). Jeho podání navozuje útlum osteoklastické osteoresorpce, prokazatelný jen během několika hodin po aplikaci léku. Léčba zpomaluje úbytek kostní hmoty, má analgetický efekt a je preferována u žen s bolestivým syndromem po kompresivní zlomenině obratle. Lék je vhodné podávat večer.

Účinnost léčby. Biologická účinnost léku je při podání ve spreji řádově nižší než při parenterálním podání a neumožňuje plně terapeutické využití mimořádné účinnosti a bezpečnosti léku. Přesto léčba kalcitoninem (nazální sprej, 200 IU denně) zabránila v prospektivní randomizované studii zhoršování mikroarchitektury kostní hmoty a snižovala riziko zlomenin obratlů u žen s postmenopauzální osteoporózou a již prodělanou zlomeninou (12). Tato účinnost byla prokázána po dobu 5 let léčby. Lék by neměl být podáván

Graf 2. Pravděpodobnost zlomeniny se u žen s postmenopauzální osteoporózou zvyšuje, pokud neužívají doporučenou léčbu perorálními aminobisfosfonáty pravidelně. Při 50% compliance (MPR, medication possession ratio) je léčebný efekt minimální. A: účinek očekávaný podle klinických studií má až compliance lepší než 80 % (např. užití 11 dávek ze 12 při měsíčním intervalu dávkování); B: compliance < 80 % (např. užití jen 3 dávek ze čtyř v měsíci při týdenním intervalu dávkování); C: užití každé druhé dávky. Plně: průměr, tečkované: 95 % konfidencí limit. Podle (11)



při chronickém onemocnění nosní sliznice a při prokázané rezistenci na kalcitonin.

Nežádoucí účinky. Při nazální aplikaci se u desetin pacientek uvádí rhinitis a nespecifické změny nosní sliznice, u 3 % pacientek epistaxe a bolesti hlavy. Při parenterálním podání jsou nežádoucí příznaky závažnější (nauzea, zvracení, návaly horka, závratě). Obecnou kontraindikací léčby je přecitlivělost na kalcitonin a hypokalcémie.

Osteoanabolická léčba

Osteoanabolická léčba je při vysokém riziku zlomenin účinným medikamentózním opatřením ke snížení absolutního rizika zlomenin, zejména rizika navozeného nedostatečnou obnovou a novotvorbou kostní hmoty. Teriparatid, biologicky účinný rekombinantní N-terminální fragment 1–34 lidského parathormonu, a intaktní parathormon 1–84 stimulují proliferaci a diferenciaci buněk osteoblastické řady a tlumí apoptózu osteoblastů a zvyšují tak novotvorbu zdravé trámčité i kortikální kostní hmoty.

Teriparatid

ATC skupina H05AA02

Indikace. Teriparatid (FORSTEO 20 mikrogramů/80 mikrolitrů inj. sol.) může být předepisován po schválení indikační komise k léčbě v následujících indikacích (1) u žen s postmenopauzální osteoporózou a u mužů s osteoporózou, pokud mají BMD v prox. femoru $\leq -3,0$ SD a zároveň s více než jednou zlomeninou obratlových těl v anamnéze, nebo pokud u nich

selhala předchozí minimálně 2 roky trvající, spolehlivě dokumentovaná, antiresorpční léčba a mají BMD v prox. femoru $\leq -2,8$ SD. Navržena je také indikace léčby u žen a mužů trvale léčených glukokortikoidy v denní dávce odpovídající 5 mg nebo více prednisonu po dobu nejméně 6 měsíců, pokud u nich po zahájení léčby glukokortikoidy došlo ke zlomenině a pokud mají T-skóre v oblasti bederní páteře $\leq -2,5$ SD. Doporučená dávka přípravku se podává jedenkrát denně subkutánní injekcí do stehna nebo břicha. Maximální celková délka léčby přípravkem FORSTEO je zatím 18 měsíců, navrženo je 24 měsíců. Po vysazení přípravku FORSTEO lze pacientům podávat jinou léčbu osteoporózy. Suplementaci vápníkem a vitamínem D by měli dostávat pacienti s nedostatečným příjmem těchto látek.

Účinnost. U žen s postmenopauzální osteoporózou se při léčbě teriparatidem statisticky významně snížilo riziko radiologicky ověřených zlomenin obratlů (o 65 %), klinických zlomenin obratlů (o 90 %) a neobratlových zlomenin (o 35 %, u žen s vysokým rizikem fraktury při dříve prodělané zlomenině o 53 %) (13). Významně klesá bolest zad (o 34 %). U mužů se BMD zvyšuje obdobně jako u žen. Při léčbě osteoporózy indukované glukokortikoidy se potvrdily účinky teriparaidu a kauzálnost osteoanabolické léčby osteoporózy v této indikaci, jednak prokazatelně vyšší účinnost v porovnání s antiresorpční léčbou (14).

Nežádoucí účinky. Léčba teriparatidem je kontraindikována u rostoucích dětí a u dospívajících, při přecitlivělosti na teriparatid nebo jinou pomocnou látku přípravku, u nemocných s hyperkalcémií nebo nevysvětleným zvýšením koncentrace alkalické fosfatasy v séru, u těhotných a kojících žen, při těžké nedostatečnosti ledvin, při nádorových onemocněních skeletu a metastázách nádoru do skeletu a u pacientů po předchozí zevní radioterapii skeletu nebo implantovaným zdrojem záření. Rutinní sledování kalcémie během léčby není vyžadováno, ale zvýšená opatrnost je nutná u pacientů s aktivní nebo nedávno manifestovanou urolitiázou a se středně pokročilým snížením funkce ledvin. Během 4 hodin po podání léku může nastat ortostatická hypotenze.

vajícih, při přecitlivělosti na teriparatid nebo jinou pomocnou látku přípravku, u nemocných s hyperkalcémií nebo nevysvětleným zvýšením koncentrace alkalické fosfatasy v séru, u těhotných a kojících žen, při těžké nedostatečnosti ledvin, při nádorových onemocněních skeletu a metastázách nádoru do skeletu a u pacientů po předchozí zevní radioterapii skeletu nebo implantovaným zdrojem záření. Rutinní sledování kalcémie během léčby není vyžadováno, ale zvýšená opatrnost je nutná u pacientů s aktivní nebo nedávno manifestovanou urolitiázou a se středně pokročilým snížením funkce ledvin. Během 4 hodin po podání léku může nastat ortostatická hypotenze.

Parathormon

ATC skupina H05AA03

Indikace. Intaktní rekombinantní lidský parathormon 1–84 (PREOTACT 100 mikrogramů inj. pso. lqf.) může být předepisován po schválení indikační komise k léčbě pouze u žen s postmenopauzální osteoporózou, pokud selhala předchozí minimálně 2 roky trvající, spolehlivě dokumentovaná, antiresorpční léčba a pacientka má BMD v bederní páteři $\leq -3,0$ SD a zároveň více než jednu zlomeninu obratlových těl v anamnéze. Přípravek není indikován k léčbě osteoporózy u mužů ani osteoporózy indukované glukokortikoidy. Doporučená dávka přípravku se podává jedenkrát denně subkutánní injekcí do břicha, aplikace do jiných míst nepřináší očekávané výsledky. Maximální celková délka léčby by měla být 24 měsíců. Po vysazení přípravku lze pacientům podávat jinou léčbu osteoporózy. Suplementaci vápníkem a vitamínem D by měli dostávat pacienti s nedostatečným příjmem těchto látek.

Účinnost. Podávání parathormonu snižuje riziko fraktur obratlů o 61 %, riziko klinických zlomenin obratlů klesá o 67 %. Snížení rizika neobratlových zlomenin ani snížení bolestí zad nebylo prokázáno (15).

Nežádoucí účinky. Léčba intaktním parathormonem má obdobné kontraindikace jako teriparatid. Při léčbě je však o 23 % zvýšeno riziko hyperkalcémie a o 24 % riziko hyperkalciurie. Je proto vyžadováno sledování kalcémie a kalciurie po 1, 3 a 6 měsících léčby.

Potřebná upozornění pro pacienty

O doporučení praktickým lékařem na pracoviště, které zajišťuje vyšetření a léčbu osteoporózy (revmatolog, ortoped, internista, endokrinolog), se mají zajímat ženy a muži starší 60 let a každý,

- a) kdo po pádu ze stoje nebo jiném nepřiměřeně nízkém úrazu prodělal po 45. roce některou z typických osteoporotických zlomenin (zejména zlomeninu dolního úseku předloktí, obratle, žebra, pažní kosti nebo stehenní kosti, nejčastěji v oblasti kyčle). O možnosti zlomeniny obratle svědčí i snížení výšky těla o více než o 3 cm,
- b) kdo užívá glukokortikoidy v denní dávce 5 mg nebo více (prednison, medrol),
- c) jehož matka nebo otec utrpěli po 45. roce věku zlomeninu v oblasti kyčle,
- d) pacient s revmatoidní artritidou nebo s chronickým střevním onemocněním,
- e) pacient s diabetem typu 1.

Dříve než pacient začne užívat léky, má se od lékaře dozvědět

- a) zda byla skutečně zjištěna osteoporóza, resp. že bylo vyloučeno jiné metabolické nebo nádorové onemocnění kostí, a jaká byla příčina úbytku kostní hmoty,
- b) jak pokročilý je úbytek kostní hmoty a jaká je pravděpodobnost, že pacient prodělá během dalších 10 let zlomeninu,
- c) jak může doporučená léčba toto riziko ovlivnit a zda je přínos léčby větší než komplikace nežádoucími účinky léčby,
- d) jaké je jeho riziko pádu a jak toto riziko snížit. Toto riziko se zvyšuje při úbytku svalové síly, při poruchách rovnováhy (zejm. aterosklerotické poruchy prokrvení), zraku a prostorového vnímání, při depresích, poklesu krevního tlaku po postavení, závažných poruchách srdečního rytmu, onemocnění krční páteře, ochrnutí, Parkinsonově nemoci, při kloubních onemocněních kolen, kyčlí a kotníků. Příčinou pádů mohou být také

léky snižující krevní tlak a tlumící mozkovou činnost (léky na spaní), alkohol, nevhodná obuv, nebezpečné povrchy (podlaha, vana, koberečky, náledí), pády ze stoje při brzdění v dopravních prostředcích, a konečně překážky v bytě i mimo byt, způsobující zakopnutí,

- e) že osteoporóza je chronickým onemocněním a že pravidelné užívání léků je opatřením dlouhodobým,
- f) že pro úspěch léčby je nezbytné racionální stravování a přiměřená fyzická aktivita (nejméně 2 hodiny chůze denně). Zejména je třeba vyvarovat se švihových pohybů, prudkého předklonu či prudké rotace trupu, zvedání těžších předmětů, přestat kouřit a případně omezit konzumaci alkoholu.

*Práce byla podpořena
záměrem MZd ČR 000 237280*

Literatura

1. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000; 11: 83–91.
2. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282: 1344–1352.
3. 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.
4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280: 2077–2082.
5. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture

re risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19: 1241–1249.

6. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809–1822.

7. Boivin G, Chavassieux P, Meunier P. Histomorphometry of bone. Effects of different treatments on bone remodeling and mineralization. Osteologicky Bull 2002; 7: 5–9.

8. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1294–1301.

9. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, et al. Bilateral Fractures of the Femur Diaphysis in a Patient with Rheumatoid Arthritis on Long-term Treatment with Alendronate: Clues to the Mechanism of Increased Bone Fragility. J Bone Miner Res 2009.

10. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007.

11. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 2006; 81: 1013–1022.

12. Chesnut CH, 3rd, Azria M, Silverman S, Engelhardt M, Olson M, Mindeholm L. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. Osteoporos Int 2008; 19: 479–491.

13. 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.

14. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007; 357: 2028–2039.

15. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. 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.

prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.

Revmatologický ústav a 1. LF UK, Praha
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
stepan@revma.cz