

Aktuální a budoucí možnosti léčby osteoporózy

J. Blahoš

Oddělení klinické endokrinologie a Osteocentrum ÚVN Praha, vedoucí prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

Souhrn: Je podán stručný přehled dosavadní léčby osteoporózy i perspektivní trendy do budoucna. Nepochybně zůstává základní léčbou dostatečný příjem vápníku, vitaminu D, fyzická aktivita a dále omezení rizikových stavů a prevence pádů. Z účinné aktuální léčby je zmínka o antiresorpční léčbě (kalcitonin, bisfosfonáty, estrogeny a SERM), anabolickém parathormonu, léku s duálním účinkem (stroncium ranelátem), o biologické léčbě denosumabem a o jiných perspektivních léčbách.

Klíčová slova: osteoporóza – aktuální a perspektivní léčba

Current and future options for treatment of osteoporosis

Summary: The author describes actual and perspective treatment of osteoporosis. Basic treatment consists in calcium, vitamin D, physical activity, restriction of risk factors and prevention of falls. Actual treatment includes antiresorptive drugs (calcitonin, bisphosphonates, estrogens and SERM) and denosumab. Perspective emerging drugs are also mentioned.

Key words: osteoporosis – actual and emerging treatment

Možnosti aktuální léčby osteoporózy jsou již tak propracované, že u nemocných, u nichž je toto metabolické kostní onemocnění včas diagnostikováno, je možné podstatně snížit výskyt nejzávažnějších komplikací, tj. zlomenin. Přesto zůstávají důvody, proč se hledají nové způsoby pro ještě výraznější snížení rizika zlomenin. K hlavním důvodům patří demografický vývoj, tj. stárnutí populace (baby boom – daddy boom) se všemi průvodními jevy, mimo jiné i zvýšeným výskytem demineralizace skeletu, tedy i zvyšujícím se výskytem zlomenin. Zvláštní zájem se soustředí na nejzávažnější zlomeniny krčku stehenní kosti a obratlů. Konečně se hledají i způsoby, jak zvýšit adherenci pacientů k léčbě, která je při orální léčbě stále nízká [1,2].

V klinické praxi jsou dobře propracovány metody tzv. základní péče. K ní patří dostatečný příjem vápníku a vitaminu D, fyzická aktivita, omezení rizikových faktorů, prevence pádů a účinná léčba doprovodných patologií. V budoucnu dojde nepochybně i k modulaci této základní léčby. Pravděpodobně zůstanou denní doporučené dávky vápníku od 1 000 do

1 500 mg, v těhotenství a laktaci ještě více. Jednoznačné dosažení saturace vitaminem D a její význam nejsou již tak jasné. Stále více se totiž ukazuje, že vitamin D, hlavně jeho aktivní metabolit 1,25-dihydroxycholecalciferol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], je spíše steroidní hormon než vitamin a že jeho účinek výrazně přesahuje vliv na kost a sval. Receptory pro $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jsou totiž přítomny v tkáních téměř všech orgánů, včetně tkání patologicky změněných, např. neoplastických. Vitaminem D zasahujeme i do funkce těchto orgánů a budoucí výzkum v této oblasti přinese jistě i klinicky relevantní výsledky. Druhým hlavním důvodem pro možnou modifikaci léčbou vitaminem D bude skutečnost, že výskyt hypovitaminózy se stává takřka epidemiologicky významným faktorem. Hypovitaminóza D má řadu klinických projevů, z osteologického hlediska především na kost a sval. Trvá stále diskuze o tom, jak velké dávky jsou přiměřené k léčbě a prevenci hypovitaminózy a jaké zvolit metabolity vitaminu D. Tyto dva důvody jsou již dnes předmětem mimořádně zvýšeného zájmu o vitamin D v odborných i laických kruzích.

Rizikové faktory vzniku a rozvoje osteoporózy a zlomenin, které dnes známe, budou nepochybně přetrvávat i v budoucnu. Jistě se bude kouřit dál. Jistě bude stejně nízká pohybová aktivita, bude převládat sedavý způsob při práci a při zábavě a vliv budou mít i nezdravé nutriční vlivy. Již dnes je patrná nízká pohybová kultura, a to i u dětí, které dávají přednost vysedávání před televizí či počítačem před pohybem. V populaci se upozorňuje na důsledek, tj. hrozící přírůstek obézních dětí i dospělých. Mobilita stárnoucí populace se jistě bude snižovat a bude platit, že stoletý člověk bude homo sapiens sapiens, možná i ultra-sapiens, ale difficile mobilis. Důsledky jsou jasné. Budou se hledat vhodná cvičení přiměřená věku a stavu nemocných. Bude se zvyšovat sklon k pádům, tedy k bezprostředním příčinám zlomenin. Fyzická inaktivita, hypovitaminóza D či zhoršená orientace jsou jen některé příčiny zvýšeného výskytu pádů. Mortalita do jednoho roku po fraktuře krčku stehenní kosti dosahuje již dnes 20 % a až u 50 % přeživajících je nutná pomoc druhé osoby.

Jak je patrné, již v systému základní léčby budou možné úpravy, a náznaky

toho se již objevují. Jistě budou zahrnovat také příslušnou výchovu dětí i stárnoucí populace.

K vývoji dnes používaných léků bude v budoucnu patřit modifikace jejich molekul, způsoby a četnost podávání, délka podávání, vzájemné interakce prospěšné i škodlivé a zvýšení adherence.

Z antiresorpčních léků byl prvním velkým pokrokem kalcitonin. Krátce po jeho objevu v roce 1961 se zjistilo, že u člověka jde o hypokalcemizující hormon a že snížená kalcemie je důsledkem snížené tvorby a funkce osteoklastů. Výhodou léčebného podání kalcitoninu je, že nemá vedlejší nežádoucí účinky a působí i analgeticky. (Kalcitonin je fylogeneticky zajímavý tím, že byl zjištěn u bakterií. U ryb zasahuje do kalciového metabolismu spolu s vitamínem D a přetrvává i u člověka). Jeho fyziologický význam však stále není znám. I když léčebné aplikace jako nazální sprej, vzácněji i injekční podávání, jsou nejvýhodnější, hledají se i jiné možnosti, např. rektální čípky.

Estrogeny jsou lékem volby při postmenopauzální osteoporóze. Počet jejich předepisování však poklesl po zprávě WHI (Women Health Initiative) vzhledem k popisovaným možným vedlejším účinkům. Podávají se stále v malých dávkách, nejdéle 5 let po menopauze spolu s progestačními léky a při pravidelných mamografických a gynekologických prohlídkách. Estrogení léčba bude jistě indikována při výrazném postmenopauzálním syndromu.

Modifikací léčby estrogeny jsou tzv. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), které mají agonistické i antagonistické účinky v různých tkáních. Raloxifen užívaný v léčbě osteoporózy má agonistické účinky v kosti a antagonistické účinky v prsu a endometriu.

Bisfosfonáty jsou strukturální analogy pyrofosfátu. Jejich specifický farmakologický účinek je důsledkem pevné chemické vazby na hydroxyapatit, což je hlavní anorganická složka kosti. Dnes jsou známy již 3 generace

bisfosfonátů s různým stupněm antiresorpční aktivity. V praxi se dnes nejvíce užívají alendronát, risedronát, ibandronát a zoledronát. Přestože bisfosfonáty patří k neužívanějším lékům na osteoporózu, hledají se další modifikace molekul a způsoby podání. Již dnes zaručuje nitrožilní podání 100% adherenci. Týdenní či měsíční podávání per os rovněž zvýšilo adherenci.

K anabolickým lékům, které zvyšují tvorbu kostní hmoty a pevnost kosti a snižují výskyt osteoporotických zlomenin, patří dnes především parathormon o 34 nebo 84 aminokyselinách.

Smíšený antiresorpční a anabolický účinek má stroncium ranelát. Stroncium je stopový prvek, chemicky blízký kalciumu, a je vázán na kyselinu ranelovou, která váže 2 stálé atomy stroncia. Dvojitý účinek na kostní remodelaci působí zlepšení kostní mikrostruktury, zvyšuje kostní hmotu a pevnost kostí.

Perspektivní a již dnes užívaná je biologická léčba denosumabem, což je lidská monoklonální protilátka, která působí podobně jako fyziologický osteoprotegerin, tvořený v osteoblastech, který inhibuje aktivitu osteoklastů. Denosumab je protilátka proti ligandu RANKL, na který se váže specifickou afinitou, a blokuje tím vazbu RANKL na jeho receptory (RANK). Tímto mechanismem je inhibována tvorba i funkce osteoklastů. Z dosavadních studií je zřejmé, že se denosumab stane významným lékem na osteoporózu [3].

Jaký bude další vývoj antiosteoporotických léků, je zatím nejasné. Neuspěšnějšími kandidáty jsou inhibitory katepsinu K, protilátky proti sklerostinu a kalcilytické působky [4].

Katepsin K je proteáza tvořená osteoklasty, která acidifikuje prostřednictvím H_2^+ oblasti pod osteoklasty, čímž rozpouští kostní minerál a umožňuje proteolytickou degradaci kostní matrice [5]. Perspektivním lékem na osteoporózu je specifický inhibitor katepsinu K, tzv. odanacatib.

Sklerostin je glykoprotein produkt SOST genu (sklerostosis) tvořený v osteocytech. Hlavním inhibitorem Wnt

signální dráhy (Wingless a INT-1) je sekreční solubilní glykoprotein, jenž ovlivňuje morfogenezi, buněčnou proliferaci a diferenciaci mezenchymálních buněk na osteoblasty. Protilátky proti sklerostinu umožňují tuto diferenciaci. Osteocyty budou velmi pravděpodobně středem zájmu odborníků pracujících na léčbě osteoporózy. Jde o osteoblasty zabudované do kosti. Tekutina v jejich výbězcích, které tvoří spleť (podobnou jako spleť výběžků gliálních buněk), je mechanosenzorem reagujícím na tlak. Osteocyty mají zřejmě i další kostní homeostatické funkce. Sérové koncentrace sklerostinu se zvyšují zejména při imobilizaci. Dosavadní studie u lidí prokázaly, že anabolický účinek protilátky proti sklerostinu je bezpečný a dobře se snáší [6,7].

Kalcilytické působky se váží na tzv. kalcium-sensing receptor v parathyroidních buňkách a působí pulzní výdej parathormonu podobně jako denní podkožní léčba parathormonem. Mají tedy opačný účinek než kalcimimetika (cinacalcet) užívaná v léčbě hyperparatyreózy [4].

Kromě těchto perspektivních léků se zkouší léčebné účinky dalších působků.

Nitráty. Kyslíčník dusnatý (NO) je tvořen NO syntetázou ve všech kostních buňkách. Zprostředkuje účinek tlaku (fyzické aktivity) na osteocyty a pravděpodobně má vliv i na účinek estrogenů na kost. Klinicky užívané nitráty (např. nitroglycerin) brání kostním ztrátám u ovariektomovaných a glukokortikoidy léčených myší.

Homocystein, vitamin B₁₂ a foláty. Několik studií ukázalo, že dospělí lidé s vysokými hladinami homocysteinu mají zvýšené riziko zlomeniny krčku i jiných zlomenin. Léčba vitamínem B₁₂ a foláty, které snižují koncentraci homocysteinu, snižuje ztrátu kostí i riziko zlomenin. Vitamin B₁₂ má i osteoanabolický účinek.

Beta-blokátory (např. propranolol) zvyšují u experimentálních zvířat osteoblastickou aktivitu. Je otázka, zda budou využity k léčebným účelům při

osteoporóze. Perspektivní jsou i růstové faktory u osob s nedostatečnou funkcí hypofýzy v oblasti růstového hormonu.

Literatura

1. Blahoš J. Treatment and prevention of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 589–592.
2. Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. Praha: Galén 2009.

3. Skácelová S. Denosumab. *Remedia* 2011; 3: 230–237.

4. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377: 1276–1287.

5. Stroup GB, Lark MW, Veber DF et al. Potent and selective inhibition of human cathepsin K leads to inhibition of bone resorption in vivo in a nonhuman primate. *J Bone Miner Res* 2011; 16: 1739–1746.

6. Pathi D, Stouch B, Jang G et al. Antisklerostin antibody increases markers of bone formation in healthy postmenopau-

sal women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 537–545.

7. Cirmanová V, Stárka L. Sklerostin – nový regulační marker kostního obratu a klíčový cíl v terapii osteoporózy. *Osteol Bull* 2011; 1: 16–19.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

www.uvn.cz

e-mail: blahos@cls.cz

Doručeno do redakce: 26. 9. 2011

www.vnitrnilekarstvi.cz