

TERAPIE OSTEOPORÓZY

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.¹, MUDr. Antonín Pohlídal², doc. MUDr. Pavel Živný, CSc.¹

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Osteologická ambulance Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Fakultní nemocnice Ostrava, Ústav klinické biochemie

Osteoporóza představuje jedno z populačně nejzávažnějších onemocnění moderní společnosti a jeho léčba vyčerpává značnou část rozpočtu zdravotnictví. Musí být proto racionální a řádně zdůvodněná. Jejím základem je aktivizace pacienta, zdravý životní styl s dostatkem přiměřeného pohybu a zdravou výživou s dostatkem vápníku a vitamínu D. Suplementace těchto dvou přípravků je obvykle nezbytná. Kauzální léčbou primární postmenopauzální osteoporózy je hormonální suplementace, především estrogenní. K velmi účinným způsobům léčby patří bisfosfonáty, selektivní modulátory estrogenních receptorů a kalcitonin. Perspektivní budou stimulatory novotvorby (parathormon, stroncium) a růstové faktory. Nedořešená je otázka délky nezbytné léčby.

Klíčová slova: osteoporóza, HRT, bisfosfonáty, kalcitonin, SERM.

THERAPY OF OSTEOPOROSIS

Osteoporosis represents a large problem in health care, both from the medical social and economic point of view. The first and very important step in its therapy is the „activation of patient“ in the sense of a healthy life style, appropriate physical activity and an increase of calcium in their diet. The supplementation of calcium and vitamin D is a very important first step in the therapy. For primary postmenopausal osteoporosis hormonal supplementation (estrogen) is usually the best solution. Bisphosphonates, calcitonin and selective estrogen receptor modulators are very important drugs for osteoporosis treatment. Stimulation of osteosynthesis by PTH or strontium is a possible future therapy. The duration of therapy is still an open-ended question.

Key words: osteoporosis, HRT, bisphosphonates, calcitonin, SERM.

Osteoporóza patří k takzvaným civilizačním chorobám a ve většině vyspělých zemí postihuje 7–8 % obyvatelstva. Patří k chorobám s mnohdy tichým (ale o to „zákeřnějším“) průběhem, který se projeví až v okamžiku komplikací. Dá se tedy v tomto smyslu přiřadit k podobným zdravotním problémům, jaké jsou reprezentovány hypercholesterolemií či hypertenzí. Komplikace osteoporózy jsou obdobně závažné a jsou reprezentovány především frakturami proximálního femuru, předloktí či kompresivními frakturami obratlových těl. Proto je také osteoporóza v oficiálně akceptované definici WHO označena jako systémové onemocnění skeletu, charakterizované nízkou kostní denzitou a poruchou mikroarchitektury kostní tkáně, vedoucí ke snížení kvality kostí a jejich zvýšené fragilitě.

Fraktury kostí vyvolané osteoporózou postihují především populaci v šestém a dalších deceniích a se stoupající průměrnou délkou života stoupá i jejich četnost. Za posledních 10 let se počet fraktur proximálního femuru v naší zemi prakticky zdvojnásobil. Zlepšená zdravotní péče sice vede k poklesu délky primární hospitalizace a úmrtnosti během ní, ani toto zlepšení však prozatím nemění nic na skutečnosti, že až 20 % pacientů umírá během prvního roku po příhodě a z přeživších až 50 % zůstává větší či menší mírou pohybově hendikepováno, event. odkázáno na sociální služby. Počet fraktur obratlových těl je nepochybně ještě vyšší než fraktur krčku femuru a poslední poznatky odhalují, že tyto fraktury nejen výrazně snižují kvalitu života postižených, ale sekundárně přispívají k morbiditě i mortalitě významnou měrou. Jsou současně výrazným „rizikovým faktorem“. Žena s kompresivní frakturou obratle má až 5× vyš-

ší pravděpodobnost, že během následujícího roku bude postižena frakturou dalšího obratle než žena bez předchozí fraktury. Je tedy zřejmé, že prevence fraktur je jedním ze základních cílů terapie osteoporózy a naše terapeutické úsilí musí být k tomuto cíli směřováno.

Základní terapeutická opatření

Tak jako u ostatních chorob platí i u osteoporózy základní imperativ „aktivizace“ pacienta, tedy jeho zapojení do problematiky a aktivní přístup k jeho léčbě. Je přitom potřeba brát v potaz, že v prevenci a léčbě osteoporózy jsou faktory ovlivnitelné a neovlivnitelné.

Mezi neovlivnitelné obvykle řadíme:

- faktory genetické (odhaduje se, že až 70 % důvodů vzniku osteoporózy je podloženo geneticky, prozatím však medicína není schopna všechny faktory přesně definovat, natož je ovlivnit)
- pohlaví – osteoporóza, především tzv. primární, postihuje především ženy
- příslušnost k etnické skupině (bílé etnikum má vyšší výskyt osteoporózy než afroameričané)
- věk – osteoporóza je obvykle svými projevy vázána na vyšší věkové skupiny.

K ovlivnitelným faktorům patří především:

- zdravý vývoj kostry v mládí a dospívání; maximum vývoje kostry probíhá do 25. roku věku a množství kostního minerálu a architektura kostní tkáně jsou výrazně ovlivněny výživou, dostatkem vápníku a vitamínu D ve stravě a především tělesnou aktivitou

- dostatečný příjem vápníku i v dospělosti a zvláště pak v „rizikových obdobích“ zvýšené potřeby, ke kterým patří mimo dospívání těhotenství, laktace a období menopauzy
- aktivní způsob života s dostatečným množstvím přiměřeného pohybu po celý život
- dostatečná, ale správně sestavená a kaloricky adekvátní výživa
- dostatek vitamínu D; především ve starším věku je nutno vzít v úvahu obvyklý nedostatek slunění a klesající enzymové aktivity, které dávají vznik aktivním formám vitamínu D
- nekouření, omezení nadměrného příjmu alkoholu.

Tyto tzv. ovlivnitelné faktory je nutno považovat již za první krok léčby pacienta s osteoporózou. Především příjem vápníku potravou a zajištění dostatku vitamínu D patří mezi základní terapeutické postupy. Vzhledem k tomu, že v našich podmínkách je kvantitativně největším zdrojem vápníku v potravě mléko a mléčné výrobky, je nutné pacienta přesvědčit o vhodnosti jejich požívání a pomoci mu nalézt vhodnou formu. Nezbytným členem týmu pečujícího o pacienta s osteoporózou proto má být dietní sestra nebo kvalifikovaný nutričníista.

Vzhledem k tomu, že jedním z neúčinnějších stimúlů, který podněcuje stavbu kosti, je pohyb, je fyzická aktivita pacienta nezbytnou součástí léčby. Typy pohybové aktivity je nutno přizpůsobit tělesnému stavu pacienta a jeho dalším zdravotním potížím, prakticky vždy však lze nalézt vhodný způsob. Obecně lze charakterizovat vhodnou pohybovou aktivitu jako aktivní pohyb s vyloučením prudkých švihových cviků a skoků. Vhodnou je minimálně ostrá chůze v délce 20 minut denně, jízda na kole atp.

Medikamentózní terapie

Medikamentózní terapie, která je podle přijatých doporučených postupů v ČR indikována u pacientů, kteří mají primární či sekundární osteoporózu, verifikovanou především poklesem kostní denzity v osovém skeletu pod hodnoty $-2,5$ T-skóre (s využitím techniky DXA) nebo u osob s osteopenií a osteoporotickou frakturou, má být individualizována podle stavu pacienta. Pochopitelně u nemocných se sekundární osteoporózou je základem léčby odstranění vyvolávajících příčin. Je nutno konstatovat, že jsou-li odstranitelné, mnohdy dojde v relativně krátké době i k úpravě kostní denzity a specifická léčba osteoporózy není nezbytná. Většinou je však základní příčinou sekundární osteoporózy choroba dlouhodobá, jejíž léčba je obtížná.

K obecným zásadám medikamentózní léčby patří suplementace **kalcia a vitamínu D**. Není-li kontraindikace (např. hyperkalciurie), pak k dietním opatřením, uvedeným výše, přidáváme obvykle 500–1 000 mg kalcia denně. Nejčastěji užívanou formou jsou přípravky efervescentní, obsahující kalcium karbonát. Resorpce kalcia je individuální, s věkem klesá. Přípravky kalcium-citrátu se obvykle

resorbují poněkud lépe. Podávání kalcia je vhodné rozdělit do několika dávek v průběhu dne, obvykle se doporučuje především odpolední a podvečerní doba, což je podloženo cirkadiálními rytmy inkorporace kalcia do skeletu. Resorbované kalcium utlumí sekreci parathormonu příštítnými tělisky a mírně stimuluje i endogenní sekreci kalcitoninu. U osob, které mají osteoporózu provázenou úporným algickým syndromem se osvědčuje cyklické podání kalcia i. v. Podáváme obvykle 10 % kalcium glukonát v dávce 1 ampule / 20 kg tělesné hmotnosti v 300–500 ml 5 % glukózy a infuzi opakujeme deset dnů po sobě. Terapeutický i analgetický efekt má obvykle trvání několik týdnů.

Druhou „obecnou“ součástí léčby je vitamin D. S postupem věku stoupá procento populace, která je málo saturována tímto vitamínem a především u institucionalizovaných osob je deficit poměrně častý. Ve stáří navíc klesá enzymová aktivita hydroxyláz a organismus tak nemá dostatek aktivních forem. Doporučená denní dávka vitamínu D per os je 400–800 IU. Obecně platí, že kombinace vitamínu D s vitamínem A nejsou pro léčbu osteoporózy vhodné, protože vitamin A stimuluje aktivitu osteoklastů. Při nemožnosti nebo nevhodnosti denní perorální formy je možné podávání 300 000 IU v několikátýdenních intervalech. Pokud jde o tzv. aktivní formy vitamínu D, tedy formy již hydroxylované, platí obecná shoda o nezbytnosti jejich podání při insuficienci hydroxylačních aparátů, např. u renálního poškození. Novější práce demonstrují jejich větší terapeutický efekt i u pacientů s „klasickou osteoporózou“, je třeba si však být vědom vyšších nákladů na léčbu.

Vzhledem k tomu, že u pacientek s primární postmenopauzální osteoporózou je příčinou vzniku choroby prudký pokles produkce sexagenů, je metodou volby u těchto pacientek **hormonální substituční terapie**. Asi $\frac{1}{3}$ žen je po menopauze ohrožena prudkým poklesem kostní denzity a změnou mikroarchitektury kostní tkáně, tedy vznikem osteoporózy. Důvodem je především pokles produkce estrogenů, které tlumí kostní resorpci. Po poklesu produkce estrogenů jsou odblokovány tyto brzdicí mechanismy (především na úrovni interleukinů a dalších látek s auto- a parakrinním působením na kostní buňky) a dojde k prudkému vzestupu kostní resorpce. Tento proces je možno zastavit externím podáním estrogenů. Nejúčinnějším je v tomto smyslu 17β -estradiol, který je základní účinnou složkou značné části preparátů HRT (hormonal replacement therapy). Má pozitivní efekt nejen na ovlivnění aktivity kostních buněk, ale i na tlumení menopauzálních příznaků, na hladiny lipidů, kvalitu kůže a sliznic a další. Nevýhodou je stimulační vliv na endometrium (ten je nutno korigovat současným podáváním gestagenů), zvýšení tělesné hmotnosti, pocity napětí v prsou a zvýšené riziko tromboembolické choroby. Léčba těmito přípravky patří do rukou gynekologa či zkušeného endokrinologa a vyžaduje pečlivé sledování gynekologického nálezu a pravidelné mamologické kontroly. Původně silně zdůrazňovaná pozitivita HRT na prevenci vzniku ischemické choroby srdeční (ICHS) a kardiovaskulárních komplikací jsou nyní výrazně zpochybňována.

Z hlediska prevence či léčby osteoporózy je nutno zdůraznit, že léčba přípravky HRT musí být dlouhodobá, nejméně pětiletá. To silně kontrastuje s velmi nízkou compliance pacientek na této léčbě, kterou je nutno zvýšit přísnou individualizací léčby a „vyhledáním“ vhodného přípravku pro konkrétní pacientku. Další skutečností, kterou je nutno mít na paměti, je to, že po ukončení HRT je z hlediska osteoporózy stav stejný jako v období menopauzy a znovu hrozí prudký pokles kostní denzity a kvality a je nutno zvážit jiný typ léčby.

Mnohé z nevýhod HRT odstraňují přípravky typu **SERM** – selektivní modulátory estrogenních receptorů. Jejich v názvu zmíněná selektiva je dána tím, že žádoucím způsobem ovlivňují receptory pro estrogen v kostní tkáni a v endotelu a snižují koncentraci krevních lipidů, především cholesterolu, a přitom nestimulují endometrium k proliferaci. Navíc prokazatelně snižují riziko vzniku karcinomu mammy. Nejde o hormony, ale o chemicky strukturované preparáty, které jsou velmi dobře tolerovány a mají prokazatelný efekt na snížení rizika fraktur, především vertebrálních obratlů. Jejich podávání zvyšuje kostní hustotu a ještě více snižuje riziko fraktur (až o 60 %). Vzhledem k tomu, že vzestup kostní denzity není proporční snížení rizika fraktur, je evidentní, že SERM musí ovlivňovat i tzv. kvalitu kosti, tedy její mikroarchitekturu, pevnost a pružnost. Nevýhodou podávání SERM je zvýšení rizika tromboembolické choroby (tak jako u HRT). Vzhledem k tomu, že podávání SERM může aktivovat menopauzální syndrom, není jejich podávání vhodné během prvních pěti let po přechodu. Z této skupiny je v ČR pro léčbu osteoporózy registrován přípravek raloxifen (Evista), který v dávce 60 mg denně patří k neúčinnějším a nejefektivnějším terapeutickým postupům u osteoporózy. Je dobře tolerován a je předpoklad, že jeho efekt bude brzy dokladován i studiemi typu EMB (Evidence Based Medicine).

Ze studií tohoto typu vycházejí údaje o efektu další lékové skupiny u osteoporózy, **bisfosfonátů**. Jde o deriváty kyseliny pyrofosforečné, které mají vysokou afinitu ke kostní tkáni. Jejich klinická užitečnost je využívána již mnoho let; v současné době jsou na trhu přípravky čtvrté generace. Velmi silně se váží na kostní hydroxyapatit a jsou resistentní vůči enzymové hydrolýze. Jednou z prvních jejich indikací byla léčba morbus Paget, široce jsou používány rovněž v léčbě kostních postižení u mnohočetného myelomu, osteolytických metastáz a paraneoplastické hyperkalcemie. Obecně jsou velmi špatně vstřebatelné zažívacím traktem (i u novějších přípravků se resorbuje méně než 1 % podané dávky) a u některých jedinců iritují horní část zažívacího traktu s možným vznikem dolní ezofagitidy. Tyto negativní údaje jsou vyváženy jejich velkým efektem na pokles kostní resorpce a razantním zvýšením kostní denzity s poklesem rizika fraktur. Mechanismus účinku bisfosfonátů je komplexní a dosud není zcela prozkoumán. Nepochybně se po navázání na kostní strukturu uvolňuje během kostní resorpce a je akumulován v osteoklastech. V nich

interferuje s mnoha biochemickými procesy, což vede ke ztrátě četných funkcí osteoklastu – od schopnosti adherovat na kostní povrch, přes ztrátu funkčnosti zvláště buněčné membrány až k destrukci cytoskeletonu. Molekulární mechanismus jejich účinku je dvojitý. U preparátů typu klotronátu a etidronátu jde především o inhibici ATP-dependentních intracelulárních procesů. Účinnější preparáty typu alendronátu či risedronátu pak inhibují enzymy mevalonátové cesty a blokují tak syntézu izoprenoidních látek, které jsou pro buňky esenciální. Inhibice prenylace proteinů pak vede ke ztrátě funkčnosti buňky a k její apoptóze. Nejrozšířenějšími preparáty bisfosfonátové řady na našem trhu jsou alendronát a risedronát. Alendronát (Fosamax) existuje ve dvou dávkových formách – 10 mg pro denní podávání a 70 mg pro jednotýdenní podání per os. Risedronát (Actonel) je v 5 mg dávce pro denní podání per os. Léčba bisfosfonáty zvyšuje množství kostního minerálu a tlumí metabolickou aktivitu kosti. Pokles rizika fraktur je prokázán, v procentuálním vyjádření je přibližně stejný jako u raloxifenu. Jak již bylo zmíněno, velké studie verifikují tento efekt na bázi tzv. EBM.

Kalcitonin je hormon, produkován C-buňkami štítné žlázy, který především v období růstu a dospívání podporuje růst kostní hmoty. Má výrazný inhibiční vliv na osteoklasty. Tato fyziologicky známá zkušenost se ukázala i dobrým podkladem pro léčbu stavů se zvýšenou kostní resorpcí v dospělosti a kalcitonin patří k nejdříve používaným lékům u Sudekova algodystrofického syndromu, Pagetovy choroby a v posledních několika desítkách let i u osteoporózy. Kalcitonin tlumí aktivitu osteoklastů, snižuje hyperkalcemii a má navíc překvapivě velký analgetický efekt vyvolaný centrální stimulací endogenního endorfinového systému. Oproti mnoha dalším přípravkům má velké pozitivum v minimálním množství potenciálních vedlejších účinků a velmi dobré snášenlivosti. Původní injekční forma byla dnes téměř vytlačena možností aplikace ve formě nosního spraye, která je velmi dobře tolerována. Po dlouholetých diskuzích, zaměřených na potřebnou dávku a kontinuální či diskontinuální podání se dnes názory ustálily na doporučení denní dávky 200 U. Menší (a překvapivě pravděpodobně i větší) dávka má menší terapeutický efekt, který se jinak projevuje především zvýšením kostní denzity a poklesem rizika fraktur v oblasti páteřních obratlů. V současné době jsou na českém farmaceutickém trhu tři preparáty různých firem (Miacalcic, Tonocalcin, Osteodon), jejichž základem je lososí kalcitonin. Současně s kalcitoninem má být (ostatně tak jako u jiných způsobů antiresorpční léčby) podávána suplementace kalcia, která může mimo podpůrný efekt na novotvorbu kosti bránit potenciální stimulaci parathyreoide hypokalcemickým efektem kalcitoninu.

Mnoho let diskutovaným přípravkem v léčbě osteoporózy je fluor. **Fluoridy** v novějších formách monofluorofosfátu jsou účinným stimulatorem kostní novotvorby a vyplňují tak mezeru v této oblasti, protože prakticky

všechny výše uvedené přípravky působí spíše antiresorpčně. Po podání fluoridů narůstá množství kostní hmoty i její denzita, diskutovanou otázkou však zůstává neprokázaná redukce frekvence fraktur a kvality kosti. Proto prozatím bývá podání fluoridů voleno jako doplňková léčba, obvykle v kombinaci s kalciovou suplementací. Ne-

dostatek osteostimulačních léků bude brzy řešen injekční formou *parathormonu* v anabolických dávkách a přípravky s obsahem *solí stroncia*. Perspektivní zůstává i podání růstových hormonů či ovlivnění metabolismu kostních buněk na úrovni lokálních faktorů, tedy ovlivnění interleukinů, cytokinů a jejich receptorů.

Literatura

1. Broulík P. Osteoporóza. Praha Maxdorf 1999: 172.
2. Kocián J. Osteoporóza a osteomalacie. Praha Triton 1995: 171.
3. Lahoš J. Osteoporóza. Praha Galén 1995: 172.
4. Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. New York Academic Press 1996: 1373.
5. Štěpán J. Syndrom osteoporózy. Praha Avicenum 1990: 202.