

Bisfosfonáty v léčbě metabolických onemocnění skeletu dospělých

V. Vyskočil

Osteocentrum UK LF PLZEŇ, II. Interní klinika, Fakultní nemocnice PLZEŇ

SOUHRN

Vyskočil V.: **Bisfosfonáty v léčbě metabolických onemocnění skeletu dospělých**

Bisfosfonáty dnes zaujaly vedoucí roli v léčbě celé řady metabolických onemocnění skeletu. Bisfosfonáty jsou v současné době úspěšně používány v léčbě postmenopauzální, senilní, mužské i glukokortikoidy indukované osteoporózy, Pagetovy nemoci, osteolytické kostní choroby u nádorových onemocnění a kostní choroby u transplantovaných. Bisfosfonáty jsou považovány za velmi perspektivní přípravky pro léčbu osteogenesis imperfecta a fibrózní dysplazie. Tento přehled pojednává o dosavadních zkušenostech a současných terapeutických možnostech bisfosfonátů.

Klíčová slova: bisfosfonáty – osteoporóza.

SUMMARY

Vyskočil V.: **Biphosphonates in the management of metabolic skeletal disorders in adults**

Biphosphonates play a leading role in the treatment of several metabolic bone diseases. Biphosphonates are currently being used to successfully treat postmenopausal, senile, male and glucocorticoid-induced osteoporosis, Paget's disease of bone, osteolytic bone disease of malignancy and post-transplant bone disease. Biphosphonates are considered as promising agents in therapy of osteogenesis imperfecta and fibrous dysplasia. This paper gives an overview on current therapeutic use of biphosphonates.

Keywords: biphosphonates – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2004;9(1):6–10

Adresa: MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Osteocentrum, II. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, e-mail: vyskocilv@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 16. 2. 2004

Úvod

Bisfosfonáty dnes zaujaly vedoucí roli v léčbě celé řady metabolických onemocnění skeletu [1] pro svojí účinnost, efektivnost, bezpečnost i farmakoekonomiku léčby.

Trojice vědců ve složení Fleisch, Russell a Francis v šedesátých letech minulého století prokázala, že pyrofosforečnany zabránilí úbytku fosforečnanu vápenatého v séru a moči a následně pokusy in vitro dokázaly i inhibici krystalizace fosforečnanu vápenatého včetně inhibice rozpouštění krystalů [2,3].

Charakteristika bisfosfonátů

Bisfosfonáty (BF), původně nazývané difosfonáty, jsou syntetické látky strukturně příbuzné pyrofosfátům, které in vitro rovněž inhibují precipitaci kalcium fosfátu a jeho přeměnu v krystalický hydroxyapatit, ale také brání rozpouštění již vzniklých krystalků. Tímto mechanismem fyziologicky regulují kalcifikaci a dekalifikaci tkání. BF jsou rychle degradovány pyrofosfatázami.

Prvním syntetizovaným BF byl bisfosfonát 1. generace – etidronát, který začal být později používán k zábraně ektopických kalcifikací.

Základní společnou vlastností BF je vazba fosfor-uhlík-fosfor (proto název pyrofosfáty P-C-P) a liší se jen substituenty na postranních řetězcích, které určují jejich relativní účinnost. Relativní potence je určována koncentrací BF, inhibující kostní resorpci u krys a jako základ byla zvolena koncentrace etidronátu [3]. V současné době jsou v různých zemích k dispozici klodronát (*obr. 1*), etidronát (*obr. 2*) (1. generace BF), pamidronát, alendronát (*obr. 4*) – 2. generace BF a zástupci 3. generace – tiludronát, risedronát (*obr. 5*) a nově zcela nejúčinnější a již dostupný BF – zoledronát a nakonec zatím jen ve studiích dostupný ibandronát. Rozdělení BF na I.–III. generaci vyplývá z chemického složení

BF, je odvozené od složení postranních řetězců a nemá souvislost s relativní potencí či účinností BF [4]. Ve stejné, např. 3. generaci najdeme ibandronát, risedronát a zoledronát s výrazně rozdílnou potencí účinku. Velmi zhruba lze říci, že čím později byl BF vyvinut, tím vyšší je jeho relativní potence. Potence BF je determinována dvěma modalitami – inhibicí enzymatickou a vazbou ke kostnímu minerálu.

Podle relativní potence inhibice resorpce můžeme rozlišit:

Název bisfosfonátu	Relativní potence
Etidronát	1
Klodronát	10
Tiludronát	10
Pamidronát	100
Alendronát	500
Ibandronát	1 000
Risedronát	2 000
Zoledronát	10 000

Nejdůležitějším efektem BF je inhibice aktivovaných osteoklastů (děje se tak útlumem proteosyntézy, poklesem uvolňování lysozomálních enzymů, snížením aktivity endogenní pyrofosfatázy, poklesem tvorby prostaglandinů, poklesem aktivity glykolýzy a snížením tvorby kyseliny mléčné, která upravuje pH v mikroprostředí na hodnoty optimální pro resorpci kostí). Zároveň je pozorován i kvantitativní pokles počtu osteoklastů přímým cytotoxickým účinkem na osteoklasty a také inhibicí dozrávání prekursorů osteoklastů. BF ve svém důsledku brání odbourávání kostní hmoty. BF zároveň zvyšují délku přezívání osteoblastů [5].

Oba typy vlastností jsou příznivé. Selektivita BF je důležitá pro

afinitu ke kosti, tzn., že působí výhradně v oblasti skeletu a to především v oblasti zvýšené resorpce. Pro tuto selektivitu není zatím jednoznačné vysvětlení. Endokrinní funkce jednotlivých orgánů není BF na rozdíl od jiných antiresorpčních léčiv ovlivněna. Při vývoji vyšších generací BF dochází ke zvyšování antiresorpčních účinků a tím potlačování až eliminaci negativního efektu na mineralizaci a riziko vzniku osteomalacie.

Mechanismus účinku BF [6]

Mechanismus rozdělujeme na 3 úrovně:

1. tkáňová

2. buněčná

3. molekulární

1. Na tkáňové úrovni BF vedou k:
 - a) snížení kostního obrátu,
 - b) zvýšení kostní hmoty,
 - c) zvýšení mineralizace,
 - d) zvýšení obsahu minerálu (bone mineral content – BMC) i denzity kostního minerálu (bone mineral density – BMD).
2. Na buněčné úrovni je u BF nejdůležitější:
 - a) afinita BF k buněčným povrchům osteoklastů (OCL),
 - b) narušení resorpční membrány OCL.
3. Na molekulární úrovni vedou BF k těmto enzymatickým a buněčným změnám:
 - a) inhibici farnesylidifosfát syntetázy,
 - b) redukci geranylgeranylidifosfátu a prenylace malých guanosin trifosfátů (GTPáz),
 - c) narušení cytoskeletální organizace tzn. adheze a migrace OCL,
 - d) inhibice funkce OCL vedoucí k jejich apoptóze.

BF proniká zhruba po 4 hodinách do osteoklastu a dochází k narušení transportu buněčných organel i migrace buňky s následnou inhibicí resorpční i sekreční činnosti. Ovlivnění probíhá současně na mnoha úrovních. I. generace bisfosfonátů reprezentovaná etidronátem a klodronátem působí prostřednictvím inhibice ATP analogů nebo inhibice fosfatázy. Naproti tomu II. a III. generace reprezentovaná alendronátem (ALN) a risedronátem (RIS) působí prostřednictvím blokády prenylace.

K nejzajímavějším účinkům BF patří ovlivňování mevalonátové cesty BF obsahujícími dusík, jinak nazývanými též aminobisfosfonáty.

Mevalonátová cesta je způsob syntézy cholesterolu, kdy klíčový enzym je hydroxymetylglutarylkoenzym A (HMG-CoA), resp. jeho reduktáza, která katalyzuje přeměnu HMG-CoA na mevalonát, prekursor cholesterolu [6]. Právě do této metabolické cesty zasahují BF tím, že inhibují syntézu farnesyl pyrofosfátu, čímž blokují přeměnu mevalonátu na farnesyl pyrofosfát a tím snižují syntézu prekursoru cholesterolu (obr. 3). Zkráceně někdy hovoříme o bloádě mevalonátové cesty.

Tento efekt se zřejmě dominantně podílí na urychlení apoptózy OCL. Druhá skupina BF neobsahující dusík může být inkorporována do fosfátových řetězců sloučenin obsahujících ATP. U bisfosfonátů I. generace, tedy bez amino skupiny, se připouští jistý stupeň degradace v OCL. Mechanismus působení se vysvětluje energetickým vyčerpáním OCL nahromaděním nehydrolyzovatelných analogů ATP. U aminobisfosfonátů takováto biodegradace nebyla dosud popsána. BF tedy mohou být podle mechanismu účinku rozděleny na dvě skupiny – s přítomnou či chybějící aminoskupinou. BF ovlivňují i jiné buňky, např. osteoblasty a makrofágy.

Biodegradace, eliminace

BF nejsou v zásadě biodegradabilní, ale některé jejich postranní řetězce mohou být metabolizovány. Důležitou charakteristikou BF je jejich nízká biologická dostupnost, která se po perorálním podání pohybuje mezi méně než 1 a 10 %, nejlepší (kolem 5 %) je u ky-

seliny klodronové, ale v naprosté většině případů dosahuje pouze 3 % [3]. BF se vstřebávají jak v žaludku, tak i v tenkém střevě. Až 60 % resorbovaných BF je zabudováno do kostní tkáně, zbytek je rychle vyloučen močí. Biologický eliminační poločas cirkulujících BF je 0,5–2 hodiny. Plazmatická clearance je mezi 6–10 hodinami. Doba, po kterou jsou BF zabudovány v kostní tkáni člověka je pravděpodobně vyšší než 10 let. Zásah BF do kostní resorpce a formace je spojen i s celkovými změnami kalciového metabolismu. Dochází k mírnému poklesu sérových koncentrací kalcia a dojde ke stimulaci sekrece parathormonu (PTH) a ke zvýšení renální tvorby kalcitriolu, tím pak dochází k zvýšení tubulární reabsorpce kalcia. Zvýšení střevní i renální produkce kalcitriolu vede ke zvýšení střevní absorpce kalcia. Tyto adaptační změny zajišťují, že nedochází k rozvoji symptomatické hypokalcémie. Pokud zaznamáme vyšší hodnoty PTH při léčbě BF, znamená to nedostatečný příjem kalcia.

Užívání

BF jsou dostupné ve 2 aplikačních formách: parenterální čili intravenózní a perorální tabletové.

Intravenózní aplikace BF je s výjimkou ibandronátu (IBA) nutná v infuzi. Pamidronát (PAM) i nejnovější a nejučinnější BF zolendronát (ZOL) se podávají v infuzi. U PAM je aplikace infuze minimálně 60 min. a nutná předchozí rehydratace, naproti tomu u ZOL stačí 15 min. a předchozí podání infuze fyziologického roztoku k rehydrataci již není nutné. I tyto skutečnosti předurčují vyšší generaci injekčních bisfosfonátů pro ambulantní použití a zvyšující se interval mezi podáváním u ZOL jeden rok zvyšují pohodlí i compliance pacientů. U perorální aplikace je nutné zapít dostatečným množstvím čisté vody. Na rozdíl od návodů přikládaných výrobcí k preparátům kalcia, které doporučuje ranní podávání na lačno, správné podávání kalciových preparátů se doporučuje v odstupu minimálně 4 hodin od BF a preparátů hořčičku, a pokud je vápník podáván jen v jedné dávce, pak nejlépe v druhé polovině dne. Z hlediska tlumení sekrece PTH je nejlepší doba podávání večer. Běžná strava rovněž výrazně snižuje resorpci bisfosfonátů a odstup by měl být alespoň 30 minut. Po požití léku je potřeba zůstat 30 minut ve vzpřímené poloze. V případě ALN a RIS je nutno zapít lék čistou vodou, nikoliv minerálkou. BF vyvolávají v malém procentu případů peptické léze horní části GIT, mohou aktivovat vředovou chorobu gastroduodena, způsobit ezofagitidu [7], vřed až strikturu jícnu. Tyto nežádoucí účinky se vyvinuly zejména u pacientů, kteří nedodrželi doporučený způsob podávání (zapítí léku dostatečným množstvím vody, zákaz ulehnutí po požití léku či, současně užívání nesteroidních antirevmatik, především acylpyrinu). V řadě studií s ALN i RIS u pacientů se sekundární osteoporózou, kdy je odolnost žaludeční sliznice navíc snížena podáváním kortikoidů, a mnohdy i řadou nesteroidních antirevmatik, nebyla zjištěna vyšší incidence závažných nežádoucích účinků ve srovnání se skupinou užívající placebo [8].

V současné době, kdy je více než rok na trhu dostupná jednotýdenní forma u ALN a nově i u RIS, jsou vedlejší gastrointestinální účinky spíše výjimečné. Snášenlivost jednotýdenních forem je obecně výborná a při problémech vyskytujících se při léčbě je třeba nejprve hledat problém v doplňkové substituční terapii, obvykle dělají problémy effervescentní formy kalcia.

Indikace u nás dostupných bisfosfonátů

Podávání BF a jejich úhrada z veřejného zdravotního pojištění jsou u nás vymezeny indikací jednotlivých preparátů a specializací lékaře.

Nejčastěji jsou BF používány v těchto indikacích: postmenopauzální osteoporóza (OP), steroidní resp. glukokortikoidy vyvolaná OP, senilní OP, mužská OP, Pagetova choroba a nádorem vyvolané hyperkalcémie a léčba osteolytických kostních metastáz. Zvláštní kapitolou je kostní choroba po transplantacích.

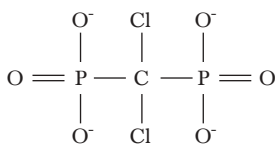
Postmenopauzální osteoporóza

Alendronát, risedronát

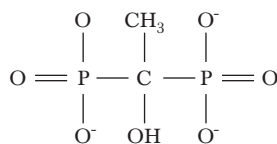
Zrychlené odbourávání kostní hmoty u třetiny postmenopauzálních žen z původního 1 % na 2–5 % ročně je dáno poklesem hladiny estrogenů. Estrogeny tlumí produkci cytokinů (zejm. IL-6) osteoblasty, a tím tlumí aktivaci osteoklastů. BF vedou k inhibici osteoklastů, snížení kostní přestavby a ke zvýšení kostní hmoty. V tříleté studii s ALN zvané FIT (Fracture Intervention Trial), zahrnující přes 2 tisíce postmenopauzálních žen, došlo téměř k 50% redukci vzniku nových fraktur obratlů, 90% redukci mnohočetných fraktur páteře, a přibližně poloviční redukci fraktur krčku femuru i předloktí. BMD vzrostla v oblasti bederní páteře o 6,2 % a v oblasti kyčle o 4,7 %. Ve studii fáze IIb/III byl u 1 500 žen zjištěn nárůst BMD v oblasti bederní páteře o 8,8 %, v oblasti krčku femuru a trochanteru o 5,9 a 7,8 %.

Léčebně se užíval ALN v dávce 10 mg denně, nyní se používá dávka 70 mg 1x týdně. Preventivně je v zahraničí podávána denní dávka poloviční, tzn. 5 mg. Inhibiční efekt potentních aminoBF včetně ALN na kostní obrat u postmenopauzální osteoporózy přetrvává po vysazení léčby alespoň jeden rok [9,10].

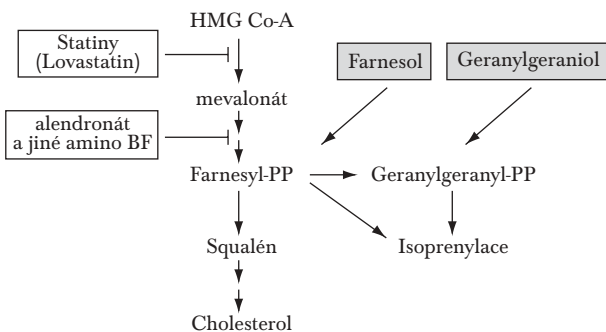
Obr. 1
klodronát



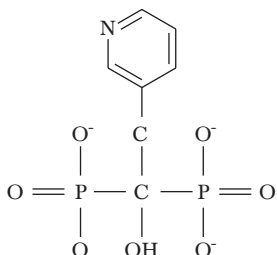
Obr. 2
etidronát



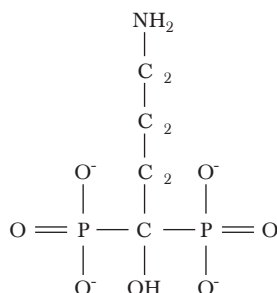
Obr. 3



Obr. 4
alendronát



Obr. 5
risedronát



V Harrisově studii u postmenopauzálních žen léčených 5mg RIS se zaměřením na výskyt vertebrálních i nonvertebrálních zlomenin došlo během 3 let ke zvýšení BMD v oblasti bederní páteře o 5,4 %, krčku stehenní kosti o 1,6 % a trochanteru o 3,3 %, přičemž statisticky významné rozdíly byly pozorovány již po 6ti měsících léčby [11].

Efekt na snížení rizika zlomenin

Velké randomizované kontrolované studie jasně prokázaly kladný efekt orálního ALN na kostní minerální denzitu a výskyt fraktur mezi ženami s postmenopauzální vertebrální osteoporózou během 3leté periody, ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou kalcie, která měla kostní ztrátu. Průměrné změny BMD mezi léčenou a kontrolní skupinou po 3 letech byly 8,8 % na páteři, 5,9 % na kyčli a 2,5 % na celém těle. V této studii bylo léčení spojeno s 48% redukcí v zastoupení žen s novými vertebrálními frakturami, sníženou progresí vertebrálních deformit a signifikantní redukcí ztráty výšky. Ve druhé studii, 6 000 žen mezi 55–80 lety, vybraných z obecné populace, podstoupilo RTG Th a LS páteře. 2 000 žen s vertebrálními deformitami bylo náhodně vybráno k terapii s ALN/vápníkem nebo vápníkem samotným. U žen léčených ALN byla vykázána 57% redukce bolestivých páteřních fraktur, 44% redukce fraktur zápěstí a 50% redukce fraktur kyčle [12]. Přetrvávání efektu ALN na BMD a kostní markery je přímo úměrné předchozí době podávání [10,13].

Bisfosfonátem třetí generace je risedronát (RIS), který podobně jako ALN má podle medicíny založené na důkazech (evidence based medicine – EBM) data o redukcí vertebrálních fraktur o 61 % po 1. roku léčby v mnohonárodní studii a 65 % u severoamerické populace. U pacientů s vysokým rizikem zlomenin – tzn. při 2 vertebrálních frakturách byla tato redukce vyšší, tzn. podle typu studie o 65 % a u severoamerické dokonce o 74 %. U zlomenin v oblasti kyčle byla redukce 40%, u skupiny s prevaletní vertebrální zlomeninou 60% [14] a u nonvertebrálních zlomenin 30%. Od října 2003 je k dispozici i u nás jednotýdenní forma RIS.

Pro léčbu osteoporózy se užívají v zahraničí i IBA 2 mg jedenkrát za 2–3 měsíce [15,16] a ZOL 4 mg v 15 min infuzi jedenkrát ročně. U nás v indikaci osteoporózy je tato léčba zatím podávána pouze v rámci klinických studií.

V současné době naprosto převládají jednotýdenní formy ALN a RIS.

Nespornou výhodou BF je jejich farmakoekonomika z hlediska přetrvávajícího účinku na kost. Pokud se hodnotila farmakoekonomika léčby, a to i s ohledem na extraskeletální účinky jednotlivých preparátů, pak ve věku 50 let je za předpokladu, že se prokáže dlouhodobý pozitivní efekt na kardiovaskulární aparát, raloxifen poněkud ekonomičtější. U starší populace jsou opět i se započtením extraskeletálního efektu ekonomičtější BF, zvláště pak ALN [17]. Nespornou předností obou BF jsou data EBM na snižování rizika zlomenin krčku. Náklady na léčbu zlomenin krčku jsou 10x vyšší než náklady na zlomeniny distálního předloktí či zlomenin obratlů. Léčebné užití ALN i RIS s sebou přináší pozitivní vliv na BMD ve všech oblastech skeletu a prokázané snížení rizika zlomenin v oblasti páteře, kyčle i distálního předloktí.

Steroidní osteoporóza

Alendronát, risedronát

Harvey Cushing popsal spojení mezi osteoporózou a nadprodukcí kortizolu nadledvinami již v r. 1932, ale souvislost osteoporózy s léčbou kortikosteroidy byla poznána až mnohem později: v r. 1954 Curtis a spol. referovali o kompresivních frakturách obratlů u čtyř mužů léčených kortizonem. Podobné případy se již před tím vyskytly u žen, ale nebylo možné vyloučit, že fraktury byly důsledkem nízkých hodnot BMD.

Chronické užívání kortikosteroidů je nejčastější příčinou osteoporózy, vyvolané léky. Šíří problému si můžeme ozřejmit skuteč-

ností, že osteoporózou trpí v současné době 30 až 50 % pacientů užívajících kortikosteroidy.

Riziko vzniku osteoporózy vzniká tehdy, je-li léčba kortikoidy delší než 3 měsíce, a současně, je-li dávka steroidů vyšší než 7,5 mg prednisonu na den nebo 35 mg hydrokortisonu na kg hmotnosti a den. Kortikosteroidy přímo inhibují novotvorbu kosti, dále inhibují vstřebávání vápníku ve střevní stěně, nezávisle na hladině vitamínu D, a zvyšují jeho vylučování ledvinami. Tyto změny vedou k sekundární hyperparathyreóze. Během prvních 6 měsíců léčby se ztráta kosti pohybuje kolem 6–10 %, později se snižuje na 1–2 % ročně. Současné měření kostní denzity metodou DXA umožňují tuto časnou ztrátu monitorovat za předpokladu, že je měření provedeno na počátku léčby, nebo v relativně krátkém časovém intervalu. V řadě různých studií byl prokázán jednoznačný protektivní účinek BF. Preventivní podávání v dávce 5 mg ALN denně spolehlivě ochránilo BMD, v léčebné dávce (10 mg) i při trvajícím nadbytku kortikosteroidů došlo k úpravě až normalizaci kostní denzity [8,18].

Stejně tak RIS byl podáván v rozsáhlé studii, zahrnující muže a pre- i postmenopauzální ženy ve věku 18–85 let, kteří užívali kortikoidy v ekvivalentní dávce větší než 7,5 mg prednisonu denně a z těchto důvodů byli léčeni dávkou 2,5 mg nebo 5 mg RIS či placebem společně s 1 000 mg kalcia a 400 UI vitamínu D denně. Ve skupině mužů došlo k signifikantnímu nárůstu BMD v bederní páteři u obou skupin léčených 2,5 i 5 mg RIS a to o 2,1 % a 4,8 % ve srovnání s placebem, tj. skupinou užívající pouze kalcium a vitamin D. U premenopauzálních žen byl zaznamenán signifikantní nárůst pouze ve skupině s 5 mg RIS denně a u postmenopauzálních žen potvrzen nárůst v obou neplacebových skupinách o 2,1 % a 1,9 % ročně. Zároveň došlo k statisticky významnému 70% poklesu rizika zlomenin shodně v obou léčených skupinách bez rozdílu použité dávky RIS. Ačkoli je steroidní osteoporóza považována za částečně až plně reverzibilní, některé studie ukazují, že k spontánní reparaci dochází velmi pozvolna s normalizací BMD za řadu let. Pokud po tuto dobu pacienti zůstávají v pásmu osteoporózy, jsou více ohroženi rozvojem patologických fraktur.

Ačkoliv oba neužívanější preparáty mají data ze studií na fraktury při denním podávání, preferujeme nyní jednoznačně jednotýdenní podávání i z hlediska výborné GIT snášenlivosti. V případě silných bolestí při artrotických obtížích lze s výhodou užít coxiby.

Senilní osteoporóza

Alendronát, risedronát

V pozdním věku dochází opět ke zvýšení kostního obratu [3], přestože u této věkové skupiny žen nelze již podíl deficitu estrogenů předpokládat. Ve výše zmíněné FIT studii profitovaly z podávání alendronátu i ženy vysokého věku (nad 75 let) a s těžkou osteoporózou – tedy v nejvyšším riziku fraktur. Předpokládané snížení střevní resorpce u této věkové skupiny se nepotvrdilo, naopak léčba vykazovala větší ekonomické výhodnosti „cost effectiveness“. Léčba i dávkování je identické jako u postmenopauzální osteoporózy. RIS má v nejrozsáhlejší studii 9 331 pacientek, kde primárním cílem bylo sledování snížení rizika zlomenin v oblasti kyčle [14], kde bylo dosaženo 60% redukce rizika u pacientek s prevalentní vertebrální frakturou. Naproti tomu se nepotvrdil efekt RIS u žen, které byly vybrány jen na podkladě klinických rizikových faktorů a neměly osteoporózu. Přestože tato věková skupina žen má zvýšený výskyt GIT obtíží, ani v této studii nebyly zaznamenány zvýšené vedlejší GIT účinky a byly shodně s placebovou skupinou [14].

Mužská osteoporóza

Alendronát, risedronát

Mužská osteoporóza zůstávala řadu desetiletí bez povšimnutí. Ukazuje se, že až 30 % všech fraktur krčku a 20 % páteřních fraktur se týká mužů. Navíc muži mohou utrpět frakturu při vyšší hod-

notě BMD než ženy. Patofyziologie této formy osteoporózy je kromě hypogonadálních stavů a dalších sekundárních příčin velmi málo prozkoumána. Na rozdíl od jasných diagnostických i léčebných kritérií osteoporózy u postmenopauzálních žen zde oficiální doporučení neexistují a pouze se aplikuje diagnostika, tedy měření denzity jako u osteoporózy postmenopauzální. Bisfosfonáty jsou lékem volby zejména u idiopatických forem [19].

Pagetova nemoc byla popsána v roce 1877 Pagetem velice výstižně jako osteitis deformans.

Nadměrně aktivní osteoklasty jsou mnohoaderné a obsahují virové inkluze. Rovněž osteoblasty mají zvýšenou aktivitu a vznikají tak ztlustělé kostní trávce se zhrubělou kostní strukturou, která je patrná na rtg jako trabekularizace. Atypické mozaikovitě ukládání kolagenu má za následek rozšíření kosti, která však má zcela jiné mechanické vlastnosti, přestože se zdá dostatečně kalcifikovaná. Postihuje kost v typické lokalizaci, lebka, pánev, tibie, obratle, paže a klíční kost.

Nejčastějšími klinickými příznaky jsou únavnost, bolest kostí event. tlaková bolestivost, oslabení sluchu, deformace a zduření postižených míst, typické je zvětšování lebky a deformita bérce či stehna, eventuálně snížená pohyblivost. Laboratorně nacházíme zvýšenou kostní frakci ALP, osteokalcin, zvýšené močové deoxy- pyridoliny.

Mezi komplikace tohoto onemocnění patří fraktury postižených kostí, eventuálně paraplegie. Při postižení base lební se vyskytují hluchota, či slepota, výjimečný je maligní zvrát onemocnění – osteosarkom.

U Pagetovy nemoci jsou bisfosfonáty prvním lékem volby. Cílem léčby Pagetovy nemoci je normalizace zvýšeného kostního obratu, kterou hodnotíme především hladinou kostní frakce ALP. Dávka léku je určována aktivitou a rozsahem onemocnění, ale nejdůležitější pro dávku i dobu podávání je lokalizace patologických ložisek. Dávka i doba podávání se bude lišit při postižení klíčku a např. diafýzy stehenní kosti nebo base lební, kde hrozí útlak senzitivních nervů. Sledují se 1–2 biochemické parametry kostního obratu a při jejich opětovném vzestupu asi o 25 % se znovu zahajuje léčba. Při léčbě bisfosfonáty se hladina kostní frakce alkalické fosfatázy (kALP) normalizuje do 3–6 měsíců, ostatní markery kostní resorpce mezi 2.–3. měsícem. Velkým přínosem bisfosfonátů je dlouhodobý přetrvávající efekt, který je hlavním důvodem jejich preference před kalcitoninem. Kromě analgetického efektu dochází k částečné úpravě skeletálních deformit a s tím souvisejících neurovaskulárních komplikací, normalizuje se hyperkinetická cirkulace [3]. Účinkem léčby dochází k normalizaci tvorby zdravé, lamelární kosti z kosti vláknité (woven bone).

Klodonát, pamidronát, alendronát, risedronát, ibandronát

Klodonát (CLN) se podává perorálně v průměrné dávce 800–1 600 mg denně rozděleně ve 2 dávkách po dobu 3–6 měsíců nebo parenterálně v kumulativní dávce 1 500 mg. PAM se podává u dospělých v dávce 60 mg denně, u závažných forem 180 mg, orientačně lze užít schéma 4,5 mg/kg denně, ALN 40 mg denně 3–6 měsíců, RIS 10–30 mg denně, IBA (2 mg) jsou podávány jednorázově nitrožilně jako bolus, ZOL v dávce 2–4 mg jednorázově, 4mg dávka se podává ve formě 15 minutové infúze. Neužívanějšími preparáty zůstávají dnes ALN a RIS. IBA se zatím nedovazuje a jeho indikace pro léčbu Pagetovy choroby v ČR rovněž nebyla dosud schválena.

Osteolytická kostní choroba u nádorových onemocnění

Počáteční terapie osteolytické kostní choroby u nádorových onemocnění a nádorem vyvolané hyperkalcémie zahrnuje léčbu primárního nádoru (excisi, chemoterapii, hormonální terapii a radio-terapii). Hyperkalcémie v akutní fázi je nejprve léčena doplněním tekutin. Objemová náhrada (2–4 litry během počátečních

24–48 hodin) je první fází terapie, je-li přítomna dehydratace [20]. Během rehydratační fáze léčby je třeba pečlivě sledovat bilanci tekutin (příjem a diurézu). Jiné intervence jsou považovány za méně účinné. Mezi dřívější doporučení patřilo subkutánní podávání kalcitoninu v dávce 4–8 IU/kg každých 12 hodin. Dle současných poznatků může být u těžké, život ohrožující hyperkalcémie kalcitonin účinný v kombinaci s BF. Problémem i u BF je skutečnost, že léčebně navozený efekt po vysazení léčby rychle odeznívá [20,21].

Léčba: klodronát, ibandronát, alendronát, risedronát, zoledronát
Bisfosfonáty jsou i zde prvním lékem volby [23,24,25].

CLO se užíval v dávce 300 mg denně po dobu 5 dnů. Dnes je bohužel nově zrušen dovoz injekční formy a zbývá tak jen perorální 2x 800 mg, nověji pak 2 x 520 mg CLO. PAM se obvykle užíval v infusích 30–60 mg [18,26,27].

ALN lze krátkodobě užít v dávce 40 mg denně perorálně, nebo 70 mg ob den, podobně risedronát 10 mg denně, nebo 35 mg ob den, ale větší efekt u posledně jmenovaných preparátů na vlastní prognózu základního onemocnění zatím jednoznačně prokázán nebyl.

IBA se užívá obvykle jako 2–3 mg bolus, nebo v infuzi 4–6 mg denně, podobná situace je u ZOL, kde se užívají 4 mg v 15 minutové infuzi o objemu 100 ml jedenkrát za 4 týdny [28].

Kostní choroba po transplantacích

Alendronát, zoledronát

Kostní choroba se postupně stává hlavní komplikací po transplantaci orgánů [18,20]. V poslední době bylo dosaženo prodloužení životnosti transplantovaných orgánů úpravou imunosupresního režimu a zavedením cyklosporinu. Tyto změny sice nesporně prodlužují život pacientů a přispívají k jeho kvalitě, na kosti však mají negativní vliv.

V prvních šesti až dvanácti měsících po transplantaci jater nebo srdce dojde přibližně u jedné třetiny pacientů k frakturám, které mohou způsobit dlouhodobou neschopnost. Transplantace ledviny je léčbou v posledním stadiu selhání ledvin. Mnoho faktorů předurčuje pacienty po transplantaci ledvin ke snižování kostní hmoty.

Přestože některé patogenetické faktory zodpovědné za kostní chorobu jsou běžné u všech typů transplantací, existují též významné rozdíly, např. rozvinutá kostní choroba, užívání imunosupresiv. Vzhledem ke zvyšující se délce života pacientů po transplantacích, je prevence a léčba kostní choroby jednou z hlavních priorit. Bez prevence a léčby se zvyšuje riziko fraktur [2]. Nejvíce dat je s CLO [3], pak s PAM, nejen u transplantací ledvin, srdce, ale i plic.

ZOL v dávce 4 mg každé 3 měsíce dokázal zabránit ztrátě kosti v prvních šesti měsících po transplantaci ledvin. ALN i RIS jsou doporučovány na základě studií, ve kterých byly použity k prevenci a léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy.

Možné další budoucí indikace bisfosfonátů

- Osteogenesis imperfecta
- Fibrózní dysplazie
- Prevence uvolňování implantátů v ortopedii
- Prevence uvolňování implantátů ve stomatologii
- Prevence ztráty kosti u chronických onemocnění spojených s imobilitou pacienta

Závěr

Bisfosfonáty jsou syntetické nehormonální preparáty s vysokou afinitou ke kostní tkáni a proto mají maximum účinku v oblasti skeletu. Inhibují kostní resorpci ovlivněním funkce a počtu osteoklastů. Základní indikační oblastí BF jsou stavy se zvýšeným kostním obrátem či ztrátou a hyperkalcémií. BF jsou nejúčinnějšími preparáty jak z hlediska efektu na zvýšení BMD, tak snížení kost-

ního obrátu. Účinek BF na redukcii rizika zlomenin a to jak u vertebrálních, tak nonvertebrálních zlomenin nebyl zatím jinými léky překonán.

Literatura

1. Delmas PD. Bisphosphonates in the treatment of bone disease. *NEJM* 1996; 335:1836.
2. Fleisch H, Russel RGG, Bisaz S, et al. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest* 1970;1:12–18.
3. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Diseases. Third Edition. New York: The Parthenon Publishing Group, 1997:32–38,39–57,58–63,69–85,117–144,112–116.
4. Papapoulos SE. Bisphosphonates: Structure-activity relations from a clinical perspective. *Medicina (B Aires)* 1997;57(Suppl.1):61–64.
5. Shane E, Addebo V, Namerow PB, et al. Alendronate versus Calcitriol for the Prevention of Bone Loss after Cardiac Transplantation *N Engl J Med* 2004; 350:767–776.
6. Schmidt A, Rutledge SJ, Endo A, et al. Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3068–3073.
7. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL, et al. United Kingdom experience with alendronate and oesophageal reactions. *Br J Gen Pract* 1998;48:1161–1162.
8. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *NEJM* 1998;339:292–299.
9. Ravn P, Christensen JO, Baumann M, et al. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: Prediction of bone mass changes during treatment. *Bone* 1998;22:559–564.
10. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997;103:291–297.
11. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. For the Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group: Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis. *JAMA*, 1999;282:1344–1352.
12. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. Results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997;157:2617–2624.
13. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100:1475–1480.
14. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *NEJM* 2001;344:333–340.
15. Rago L. Ensuring access to drug products that are of acceptable quality. WHO Pilot Procurement, Quality and Sourcing („pre-qualification“) project WHO/EDM Technical briefing seminar, 2 October 2002, Geneva. WHO Web site <http://www.who.int/medicines/organization/>
16. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997;103:298–307.
17. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, et al. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002;6(29).
18. Gonnelli S, Rottoli P, Capollaro C, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tiss Int* 1997;61:382–385.
19. Brunner K, Fleisch H, Senn H. Bisphosphonates and Tumor Osteolysis, Recent Result in cancer research 1989;116.
20. Eastel R, Boyle IT, Compston J, et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *Q J Med* 1998;91:71–92.
21. Adami S, Zamberlan A, Mian M, et al. Duration of the effects of intravenous alendronate in postmenopausal women and in patients with primary hyperparathyroidism and Paget's disease of bone. *Bone Miner* 1994;25:75–82.
22. Hilner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonates in Breast Cancer. *J Clin Onc* 2000;18:1378–1391.
23. Boissier S, Magnetto S, Frappart L, et al. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 1997;57:3890–3894.
24. Kanis JA, Powles T, Paterson AHG, et al. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996;19:663–667.
25. Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. Editorial. *NEJM* 1998;339:398–400.
26. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2552–2559.
27. Horowitz M, Wishart JM, Need AG, et al. Primary hyperparathyroidism. *Clin Geriatr Med* 1994;10:757–775.
28. Lipton A, Berenson JR, Levy E, et al. Phase II study of the bisphosphonate zoledronate in patients with osteolytic lesions. Presented at 1999 Second Int Conf Cancer Induced Dis, Davos, Switzerland, March 27–29,1999.