

Srovnání léčby teriparatidem a risedronátem v prevenci úbytku kostní hmoty u postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou léčených nízkou dávkou glukokortikoidů

D. MICHALSKÁ¹, V. ZIKÁN¹, M. TÝBLOVÁ², M. RAŠKOVÁ¹, E. HAVRDOVÁ², I. RAŠKA Jr.¹

¹III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze;

²Neurologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

SOUHRN

D. Michalská, V. Zikán, M. Týblová, M. Rašková, E. Havrdová, I. Raška Jr.: **Srovnání léčby teriparatidem a risedronátem v prevenci úbytku kostní hmoty u postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou léčených nízkou dávkou glukokortikoidů**

Cílem studie bylo porovnat změny denzity kostního minerálu (BMD) a markerů kostního obrátu (BTM) u žen po menopauze s roztroušenou sklerózou (RS) léčených teriparatidem (TPTD) nebo risedronátem. Do studie bylo zařazeno 71 žen s RS léčených nízkými dávkami glukokortikoidů (GC). Motorický deficit byl hodnocen pomocí Kurtzkeho EDSS (Expanded Disability Status Scale). Léčba risedronátem i TPTD vedla k signifikantnímu nárůstu BMD v bederní páteři ($p < 0,001$), ale rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný ($+7,4 \pm 8\%$ TPTD vs. $2,8 \pm 2,9\%$ risedronát; $p = 0,09$). Změna BMD v kyčli nebyla významná ani v jedné skupině. Léčba TPTD vedla k signifikantnímu zvýšení PINP i β CTX v séru po 6 měsících léčby ($p < 0,001$), zatímco léčba risedronátem vyvolala významné snížení obou BTM ($p < 0,001$). Naše výsledky potvrdily signifikantní inverzní vztah mezi EDSS a vstupní BMD v kyčli, ale nikoliv změnou BMD po roce léčby.

Závěr: U postmenopauzálních žen s RS léčených nízkými dávkami GK, roční léčba TPTD i risedronátem vedla k signifikantnímu zvýšení BMD v bederní páteři, ale nikoliv v proximálním femuru. Omezená schopnost chůze u RS přispívá k úbytku BMD v oblasti proximálního femuru. Budoucí studie by měly zhodnotit, zdali kombinovaná nebo sekvenční léčba TPTD s risedronátem je účinná v prevenci úbytku BMD v oblasti proximálního femuru.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, osteoporóza, glukokortikoidy, teriparatid, risedronát

SUMMARY

D. Michalská, V. Zikán, M. Týblová, M. Rašková, E. Havrdová, I. Raška Jr.: **Comparison of the effect of teriparatide and risedronate on bone loss in postmenopausal women with multiple sclerosis treated with low-dose glucocorticoids**

The aim of the study was to compare changes in bone mineral density (BMD) and bone turnover markers (BTM) in postmenopausal women with multiple sclerosis (MS) treated with teriparatide (TPTD) or risedronate. The study involved 71 MS women treated with low-dose glucocorticoids (GC). Motor function was evaluated using the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). At 12 months, the BMD of the lumbar spine significantly increased from baseline in both treatment groups ($p < 0.001$) without significant differences between them ($+7.4 \pm 8\%$ and $+2.8 \pm 2.9\%$ for TPTD and risedronate, respectively, $p = 0.09$). There were no significant changes from baseline in total hip or femoral neck BMD in either treatment group. At 6 months, PINP and CTX levels decreased in the risedronate group ($p < 0.001$) and increased in the TPTD group ($p < 0.001$). Our results confirmed a significant inverse relationship between baseline EDSS and baseline total hip or femoral neck BMD. Conclusion: In postmenopausal women with MS treated with low-dose GC, TPTD as well as risedronate treatment resulted in a significant increase in BMD at the lumbar spine, but not at the hip. Limited walking ability in MS contributes to loss of BMD at the hip. Further studies should evaluate whether combined or sequential treatment with TPTD and risedronate is effective in preventing bone loss at the hip.

Keywords: multiple sclerosis, osteoporosis, glucocorticoids, teriparatide, risedronate

Osteologický bulletin 2015;20(1):3–9

Adresa: MUDr. Vít Zikán, Ph.D., III. interní klinika VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, e-mail: vit.zikan@vfn.cz

Došlo do redakce: 26. 1. 2015

Přijato k tisku: 13. 4. 2015

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS), v jehož patogenezi se uplatňuje jednak autoimunitní zánět vedoucí

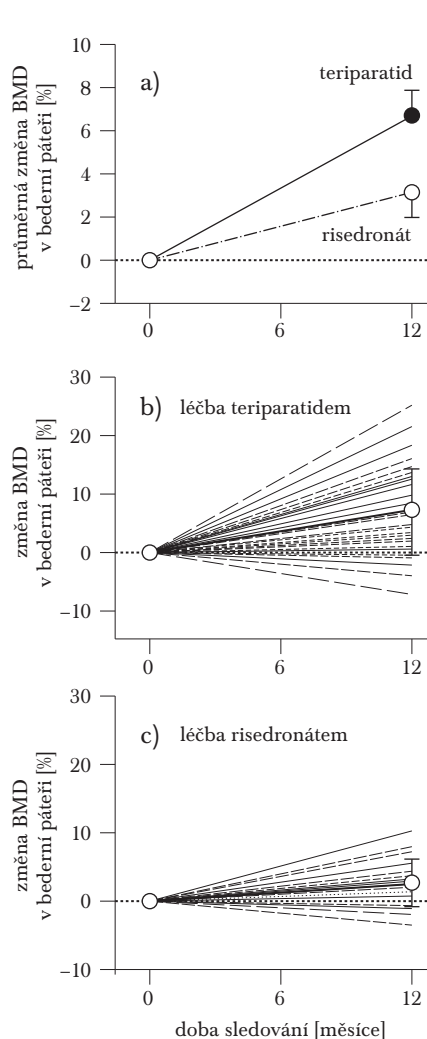
k demyelinizaci a jednak neurodegenerace [1]. Omezená schopnost pohybu vede ke ztrátě svalové hmoty a síly, snižuje mechanické zatížení skeletu a navozuje nerovnováhu v kostní remodelaci s následným rozvojem osteoporózy

a zlomenin [2–4]. Osteoporóza se vyskytuje u pacientů s RS častěji než ve zdravé populaci [4–7]. K vyšší prevalenci zlomenin u pacientů s RS přispívá i zvýšené riziko pádů v důsledku poruchy rovnováhy a ztráty svalové síly [8]. Pro hodnocení motorického deficitu, zejména schopnosti chůze se u pacientů s RS standardně užívá Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [9]. Bylo zjištěno, že EDSS negativně koreluje s BMD, zejména v oblasti proximálního femuru [10–15]. Kromě motorického deficitu a snížení denní fyzické aktivity může k úbytku BMD přispívat i nedostatek vitamínu D

[6], dlouhodobá léčba glukokortikoidy (GK) [6,13,14], deficit estrogenů a další rizikové faktory [6,16]. Cílem léčby osteoporózy je prevence zlomenin. Byť jsou dostupné anti-osteoporotické léky, primárně určené pro prevenci a léčbu postmenopauzální osteoporózy a průkaz jejich účinnosti v randomizovaných klinických studiích u pacientů s RS chybí, přesto můžeme očekávat, že tyto léky budou účinné i u pacientů s RS. Léčba aminobisfosfonáty byla hodnocena u pacientů s osteoporózou spojenou s imobilizací [17,18] a u glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIO) [19,20]. Aminobisfosfonáty blokují osteoresorpci, zpomalují kostní

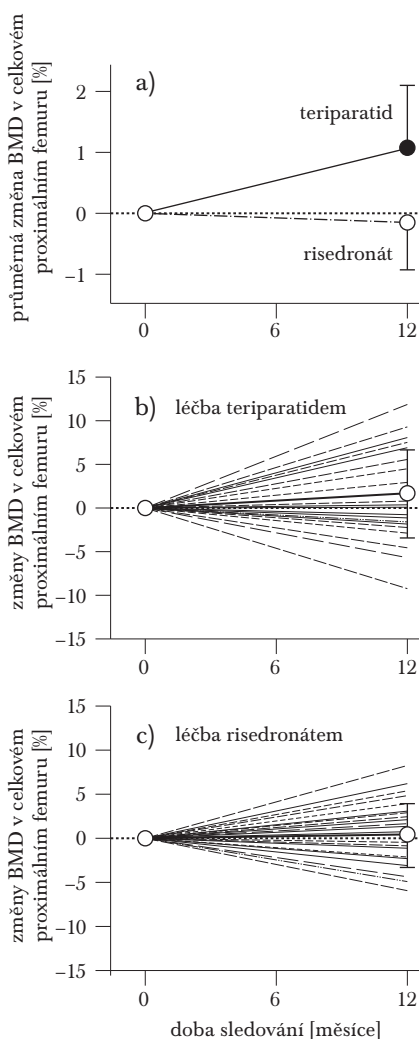
Graf 1

Průměrné ($\pm$ SE) (a)
a individuální (b,c) změny kostní
density (BMD) v bederní páteři
u žen s roztroušenou sklerózou
lčených 12 měsíců teriparatidem
nebo risedronátem



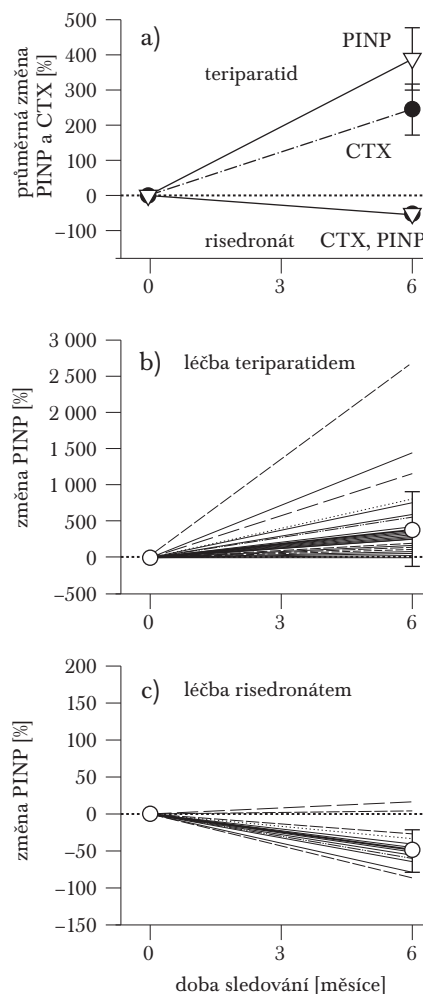
Graf 2

Průměrné ($\pm$ SE) (a)
a individuální (b,c) změny kostní
density (BMD) v celkovém
proximálním femuru u žen
s roztroušenou sklerózou lčených
12 měsíců risedronátem
nebo teriparatidem



Graf 3

Průměrné změny biochemických
markerů kostní remodelace ($\pm$ SE),
C-terminálního telopeptidu
kolagenu I (CTX)
a N-terminálního propeptidu
prokolagenu I (PINP) (a)
a individuální změny PINP u žen
s roztroušenou sklerózou
po 6 měsících léčby teriparatidem
nebo risedronátem



remodelaci a prodlužují sekundární mineralizaci kosti. U pacientů s RS tak mohou bránit úbytku BMD v důsledku zvýšené kostní resorpce při poruchách mobility nebo při deficitu estrogenů podobně jako u žen s postmenopauzální osteoporózou. Aminobisfosfonáty ale nemají vliv na viabilitu osteocytů, která je u pacientů s RS dále tlumena léčbou GK, deficitem estrogenů a motorickým deficitem. Nevýhodou dlouhodobé léčby aminobisfosfonáty je další snížení kostního obratu s akumulací neviabilních osteocytů, a tedy s významným narušením fyziologické obnovy kostní hmoty. Zvláště u pacientů, kteří jsou léčeni GK, je proto výhodné užití osteoanabolické léčby, jako je rekombinantní lidský N-terminální parathormon 1–34 (teriparatid, TPTD). TPTD zpomaluje apoptózu osteoblastů a osteocytů a významně stimuluje kostní novotvorbu i u pacientů s GIO [21,22] a mohl by se uplatňovat i při imobilizační osteoporóze [23]. Cílem práce bylo zhodnotit vliv léčby risedronátem a TPTD na BMD a biochemické markery kostního obratu (BTM) u postmenopauzálních žen s RS s různým stupněm omezení chůze (EDSS) léčených nízkou dávkou GK.

Metody

Do studie byly zařazovány postmenopauzální ženy s RS, u kterých byla diagnostikována osteoporóza. Všechny pacientky s RS byly primárně sledovány v Centru pro léčbu roztroušené sklerózy VFN a 1. LF UK v Praze. Vyšetření kostního metabolismu vč. denzitometrického vyšetření bylo provedeno v Osteocentru VFN a 1. LF UK v Praze. Do prospektivního sledování jsme zařadili celkem 34 postmenopauzálních žen s nově diagnostikovanou osteoporózou, u kterých byla zahájena léčba risedronátem (v dávce 35 mg týdně p.o.) a 37 pacientek, u kterých byla zahájena léčba teriparatidem (TPTD v dávce 20 ug denně s.c.). U většiny pacientek byla zachována schopnost chůze (EDSS skóre $\leq 6,5$). Úplná imobilita (neschopnost samostatné chůze) byla u 3 pacientek léčených risedronátem a u 8 pacientek léčených teriparatidem (EDSS 7–8). Všechny pacientky byly substituovány vitamínem D v dávce 1 000–2 000 IU denně a přípravkem uhličitany vápenatého (500 mg elementárního kalcia denně večer). Pacientky byly léčeny TPTD v případě, že byla splněna klinická kritéria pro léčbu TPTD platná v ČR. U glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIO) je léčba TPTD indikována u pacientů s T-skóre v bederní páteři $\leq -2,5$ SD a současně musí být pacient léčen GK po dobu ≥ 6 měsíců v denní dávce ekvivalentní ≥ 5 mg prednisonu, maximální trvání léčby TPTD je 24 měsíců. Od všech pacientek zařazených do studie byla získána anamnéza zaměřená na rizikové faktory osteoporózy a zlomenin. Všechny pacientky byly dlouhodobě léčeny nízkou perorální (p.o.) dávkou GK. Navíc byla podávána pulzní léčba GK v suprafyziologických dávkách v případě akutní exacerbace onemocnění (1 g methylprednisolonu denně po dobu 3–5 dnů, případně s navazující p.o. léčbou p.o. GK v sestupné dávce po dobu 3–4 týdnů v závislosti na závažnosti exacerbace). Všechny pacientky byly indoevropského původu. Do studie nebyly zařazeny pacientky, u nichž bylo zjištěno jiné chronické onemocnění než RS, ovlivňující skelet, nebo jiná léčba než GK ovlivňující kostní nebo fosfokalciový metabo-

lismus, jako jsou aminobisfosfonáty, raloxifen, stroncium ranelát, denosumab, deriváty parathormonu, thiazidová diuretika. Zařazení do studie bylo podmíněno podepsáním informovaného souhlasu. Studie byla schválena etickou komisí VFN v Praze a je v souladu s právními předpisy a etickými zásadami pro lékařský výzkum za účasti lidských subjektů podle světové lékařské asociace (Helsinské deklarace).

Klinické vyšetření

Neurologické vyšetření

Objektivní neurologický nálezn byl hodnocen pomocí Kurtzkeho rozšířené stupnice stavu disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [4]. U EDSS $< 3,5$ není omezení v chůzi a hodnocen je hlavně neurologický deficit. EDSS od 4 do 5,5 je definováno jako chůze bez asistence, ale s limitací vzdálenosti na 100–500 m, přičemž EDSS 4 je omezení na vzdálenost 500 m a maximální délka chůze u EDSS 5,5 je 100 m. Pacienti s hodnotami EDSS 6,0 a 6,5 potřebují jednostrannou nebo bilaterální oporu. Nemocné s EDSS ≥ 7 již nejsou schopny samostatné chůze.

Antropometrické měření

Tělesná výška byla získána pomocí stadiometru. Tělesná hmotnost byla měřena pomocí kalibrované digitální váhy u všech účastníků bez bot a v lehkém spodním oblečení.

Biochemické analýzy

Rutinní biochemické analýzy byly provedeny s čerstvými vzorky krve, další poměrné části byly uloženy až do analýzy při teplotě -70 °C. Sérové koncentrace markeru kostní resorpce C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (β CTX) a markeru kostní novotvorby N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP) byly měřeny pomocí elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy na automatickém analyzátoru (Analyzátor Cobas, Roche Diagnostics, Německo). Odběr krve pro stanovení kostních markerů byl proveden vždy ráno nalačno (mezi 7.–10. hod.), a to před zahájením léčby a po 6 měsících léčby. Sérové koncentrace celkového 25-hydroxyvitaminu D (25-OH vitaminu D) byly stanoveny pomocí automatického analyzátoru (Analyzátor Cobas, Roche Diagnostics, Německo).

Kostní denzitometrie

BMD byla měřena celotělově a v oblasti bederní páteře (L1–L4), celkového proximálního femuru, krčku femuru a v distální 1/3 radia dvouenergií rentgenovou absorpciometrií (DXA; denzitometr QDR 4500, Hologic Inc, Waltham, MA, USA, software v. APEX 3,0). Pacientky byly měřeny na stejném denzitometru. Krátkodobá přesnost měření in vivo bederní páteře (L1–L4), celkového proximálního femuru, krčku femuru, celotělové BMD a distální 1/3 radia byla 0,7 %, 0,9 %, 1,9 %, 1,2 % a 2,1 %. Dlouhodobá přesnost měření in vitro byla 0,32 %.

Statistické zpracování dat

Všechny statistické analýzy (deskriptivní statistika, t-test, lineární regrese, multivariační analýza) byly provedeny po-

mocí statistického software Sigma-Plot, verze 13.0 (Jandel Corporation, San Rafael, USA). Rozdíly byly považovány za významné při $p < 0,05$.

Výsledky

Základní charakteristiky pacientek, které dokončily studii, jsou uvedeny v *tabulce 1*. Compliance k léčbě byla sledována v 6 měsíčních intervalech. Roční sledování nedokončily 4 pacientky z risedronátové skupiny (2 pacientky z důvodu gastrointestinální intolerance a 2 pacientky z důvodu neprovedení kontrolního vyšetření po roce léčby) a 2 pacientky léčené TPTD (nebylo provedeno kontrolní denzitometrické vyšetření po 12 měsících). U pacientek léčených risedronátem jsme zaznamenali signifikantní zvýšení BMD v oblasti bederní páteře po 12 měsících léčby ($+2,8 \pm 2,9 \%$; $p < 0,001$; *graf 1a*) a statisticky významný pokles BTM již po 6 měsících léčby (pro CTX $-54,5 \pm 27,9 \%$; pro PINP $-48,9 \pm 27,8$; $p < 0,01$ pro oba BTM; *graf 3a*). V oblasti krčku a celkového proximálního femuru nebyly změny BMD statisticky významné ($-0,2 \pm 4,4 \%$ pro celkový proximální

femur a $+0,7 \pm 5,5 \%$ pro krček femuru; *graf 2a*). U léčených TPTD jsme zaznamenali statisticky významný vzestup BTM po 6 měsících léčby (pro CTX $+245,5 \pm 414,8 \%$; pro PINP $+389,6 \pm 517,6$; $p < 0,001$ pro oba BTM; *graf 3a*) a signifikantní zvýšení BMD v oblasti bederní páteře po 12 měsících léčby ($+7,4 \pm 8 \%$; $p < 0,001$; *graf 1a*). V oblasti krčku a celkového proximálního femuru nebyly změny BMD statisticky významné ($+1,1 \pm 5,5 \%$ pro celkový proximální femur a $+3,3 \pm 7,7 \%$ pro krček femuru; *graf 2a*).

Další analýza prokázala výrazně vyšší interindividuální variabilitu změn BMD i BTM u pacientů léčených TPTD (*graf 1b, 2b, 3b*) ve srovnání s risedronátem (*graf 1c, 2c, 3c*). Směrodatná odchylka výběru (1 SD) pro změnu BMD v bederní páteři byla pro léčbu TPTD 8% a pro léčbu risedronátem $3,2 \%$ ($p < 0,001$). Podobně jsme zjistili významně větší heterogenitu v odpovědi BTM při léčbě TPTD ve srovnání s risedronátem (pro změnu CTX $+414,8 \%$ a pro PINP $+517,6 \%$) u pacientů léčených TPTD a u risedronátu (pro CTX $+27,7 \%$ a pro PINP $+27,8 \%$). Vstupní hodnoty EDSS významně asociovaly s bazálními hodnotami BMD v měřených oblastech proximálního femuru před zahájením léčby TPTD nebo risedronátem (*graf 4*). Následná multiva-

Tabulka 1
Základní charakteristika souboru léčených postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou, které dokončily roční sledování

	Léčení teriparatidem	Léčení risedronátem	P
N	35	30	
Věk (roky)	$51,3 \pm 5,9$	$52,0 \pm 8,7$	ns
Výška (m)	$1,67 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,09$	ns
Váha (kg)	$65,3 \pm 11,1$	$66,1 \pm 13,6$	ns
BMI (kg/m ²)	$23,4 \pm 3,7$	$24,5 \pm 4,6$	ns
BMD LS (g/cm ²)	$0,731 \pm 0,07$	$0,776 \pm 0,09$	ns
BMD LS (T-skóre)	$-3,0 \pm 0,7$	$-2,6 \pm 0,7$	ns
BMD TF (g/cm ²)	$0,658 \pm 0,12$	$0,694 \pm 0,09$	ns
BMD TF (T-skóre)	$-2,4 \pm 0,9$	$-2,1 \pm 0,7$	ns
BMD FN (g/cm ²)	$0,549 \pm 0,09$	$0,556 \pm 0,09$	ns
BMD FN (T-skóre)	$-2,7 \pm 0,8$	$-2,7 \pm 0,7$	ns
S-25(OH)D (ng/ml)	$23,1 \pm 12,1$	$23,7 \pm 8,4$	ns
S-intact PTH (pmol/l)	$3,93 \pm 1,7$	$4,3 \pm 1,3$	ns
S-PINP (ug/l)	$35 \pm 14,1$	$46,6 \pm 18,1$	P = 0,021
S-CTX (ng/l)	253 ± 129	$391,9 \pm 18,9$	P = < 0,001
Trvání RS (roky)	$17,3 \pm 7,4$	$16,9 \pm 7,6$	ns
EDSS skóre	$5,8 \pm 1,4$	$4,9 \pm 1,7$	ns
Trvání léčby GK (roky)	$8,6 \pm 4,4$	$10,2 \pm 6,1$	ns
Kumulativní dávka GK (g)	$24,4 \pm 12,7$	$24,9 \pm 18,1$	ns

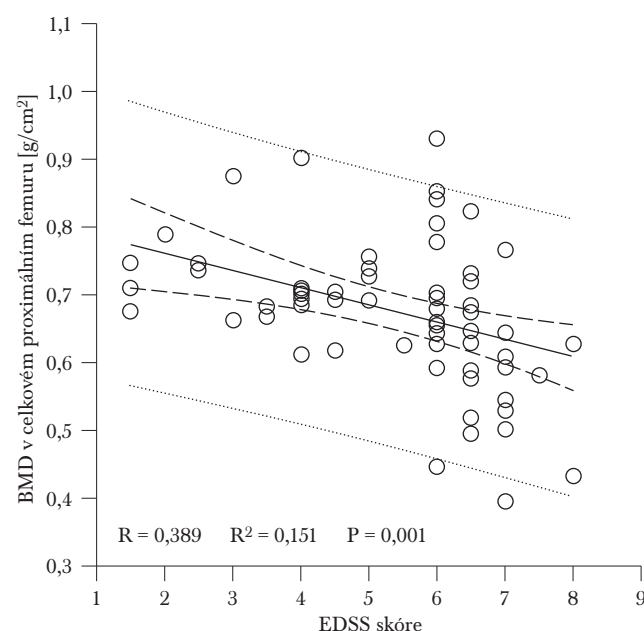
riační analýza ale nezjistila žádný vztah mezi změnou BMD po roce v měřených oblastech skeletu a změnou BTM, koncentrací 25OHD nebo neurologickými parametry (EDSS, doba RS, doba léčby GK, kumulativní dávka GK) ani v jedné sledované skupině.

Diskuze

Tato studie je první prací, která srovnává antiosteoresorpční léčbu risedronátem s osteoanabolickým působením TPTD u postmenopauzálních žen s RS léčených nízkou dávkou GK. Roční léčba TPTD i risedronátem vedla k signifikantnímu nárůstu BMD v bederní páteři. Rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný ($+7,4 \pm 8$ % TPTD vs. $+2,8 \pm 2,9$ % risedronát; $p = 0,09$), pravděpodobně vzhledem k výraznější interindividuální variabilitě v odpovědi BMD na léčbu TPTD. Změny BMD v oblasti celkového proximálního femuru a v krčku femuru nebyly po roce léčby signifikantní ani v jedné sledované skupině. Je ale pravděpodobné, že doba 12 měsíců není dostatečně dlouhá, aby se, zvláště při léčbě TPTD, plně uplatnila sekundární mineralizace kosti. Předchozí studie dokumentovaly největší nárůst BMD v oblasti proximálního femuru až po 18 měsících léčby TPTD [24]. Na změnu BMD v oblasti proximálního femuru má u pacientů s RS vliv jak léčba GK a pomalejší metabolická aktivita kortikální kosti, tak úbytek svalové hmoty a síly dolních končetin při omezené schopnosti chůze.

Změny biochemických markerů kostní remodelace (BTM) odrážejí rozdílný mechanismus působení obou léků na kostní metabolismus. Léčba TPTD vedla k významnému vzestupu markeru kostní novotvorby PINP i markeru kostní resorpce β CTX již po 6 měsících léčby, oproti tomu léčba risedronátem navodila signifikantní pokles obou sledovaných BTM (graf 3). Pokles BTM svědčí pro zpomalení remodelační aktivity kosti a vede k prodloužení fáze sekundární mineralizace kosti [25]. Důležitý je poznatek, že pokles markeru syntézy kostního kolagenu PINP v séru byl u všech pacientů v pásmu premenopauzálních hodnot, tedy ani při léčbě nízkými dávkami GK v kombinaci s risedronátem nedošlo u žádného pacienta k výraznějšímu útlumu kostní novotvorby. Jelikož ale změny BTM neodlišují rozdíly v aktivitě kostního metabolismu v různých místech skeletu, tak nelze vyloučit, že kostní remodelace může být v některých úsecích skeletu nadměrně tlumena [26,27]. Naše výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi, které hodnotily působení risedronátu u pacientů s GIO [20,21] a podporují příznivé působení risedronátu i u pacientů s RS léčených nízkou dávkou GK. Také studie u postmenopauzální osteoporózy prokázaly významně menší stupeň potlačení BTM při léčbě risedronátem ve srovnání s alendronátem již po 3 měsících léčby. Ve dvojité zaslepené studii došlo po dvou letech léčby alendronátem ke snížení markeru kostní resorpce β CTX o 73,8 % a po léčbě risedronátem o 54,7 %. Rovněž pokles markeru kostní novotvorby PINP byl větší po alendronátu (–63,9 %) než po risedronátu (–48,0 %) [28]. V další srovnávací studii mezi zoledronátem a risedronátem u GIO došlo k poklesu BTM u obou léčebných skupin, přičemž při léčbě risedronátem markery zůstá-

Graf 4
Asociace mezi vstupními hodnotami kostní denzity (BMD) v celkovém proximálním femuru a EDSS skóre v celé skupině pacientek s roztroušenou sklerózou před zahájením léčby risedronátem nebo teriparatidem



valy v rozmezí premenopauzálních hodnot po celou dobu léčby, po zoledronátu byl významný pokles koncentrace BTM pod pásmo premenopauzálních hodnot během prvních 6 měsíců léčby s následným pomalým vzestupem k bazální hodnotám během dalších měsíců [20]. Osteoanabolická léčba TPTD vedla naopak k významnému vzestupu BTM, zejména PINP již po 6 měsících léčby. TPTD, biologicky účinný rekombinantní N-terminální fragment 1–34 lidského parathormonu, stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk osteoblastické řady, tlumí apoptózu osteoblastů a osteocytů, a zvyšuje tak novotvorbu v oblasti trámčité i kortikální kosti. Vzhledem k tomu, že hlavním mechanismem rozvoje GIO je útlum kostní novotvorby, představuje osteoanabolická léčba TPTD u GIO kauzální terapii. Srovnávací studie alendronátu a TPTD skutečně potvrdily kauzálnost osteoanabolické léčby u GIO v porovnání s léčbou antiosteoresorpční [22]. Je pravděpodobné, že léčba TPTD bude účinná i u pacientů s RS, kde se navíc uplatňuje útlum osteocytů při motorické poruše.

V této pilotní studii jsme nenašli žádný vztah mezi EDSS nebo denní a kumulativní dávkou GK a změnami BMD po roce léčby ani v jedné ze sledovaných skupin žen. Naše výsledky ale potvrdily signifikantní inverzní vztah mezi EDSS a bazální hodnotou BMD v oblasti celkového proximálního femuru nebo v krčku femuru v celé skupině žen před zahájením specifické léčby (graf 4). Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi u pacientů s RS, které dokumentovaly negativní korelaci mezi EDSS a BMD v oblasti proximálního femuru [10–16]. K lokalizovanému úbytku BMD v oblasti proximálního femuru dochází také u pacien-

tů s centrální míšní lézí [29] nebo u pacientů po cévní mozkové příhodě [30]. Byť změny BMD po léčbě neasociovaly s EDSS ani v jedné skupině pacientů, nelze vyloučit, že se tento vztah projeví až po delší době léčby. V předchozí longitudinální studii jsme vztah mezi EDSS a změnou BMD dokumentovali až po 2 letech sledování [31]. Snížená mechanická zátěž skeletu urychluje apoptózu osteocytů [32]. V experimentálních studiích u hlodavců byla apoptóza osteocytů (jak v kortikální, tak v trámčité kosti) následována do 3 dnů nárůstem počtu osteoklastů a zvýšením porozity kortikální kosti, ztenčením trabekul a tloušťky kortikální kosti, snížením BMD a pevnosti kosti [33]. Kombinovaná léčba TPTD s risedronátem by u pacientů s omezenou hybností při RS mohla být účinnější než samotná léčba TPTD nebo risedronátem, jelikož oba léky s rozdílnými mechanismy účinku se mohou vzájemně doplňovat. TPTD, který stimuluje novotvorbu trámčité i kortikální kostní hmoty a tlumí apoptózu osteocytů, která je u pacientů s RS zrychlena jak léčbou GK, tak poruchou mobility, zároveň zvyšuje osteoresorpci, která přechodně přispívá k vyšší trabekularizaci kortikální kosti. V kombinaci s antiosteoresorpčním působením risedronátu by tedy mohlo být posíleno působení TPTD zejména v oblasti proximálního femuru. Tuto hypotézu podporují výsledky kombinované léčby TPTD s risedronátem u mužů [34] nebo experimentální výsledky kombinované léčby TPTD s kyselinou zoledronovou u imobilizační osteoporózy [35].

Limitací naší studie je observačního design studie a omezená doba sledování pacientů. Pacientky byly zařazeny ve studii na léčbu TPTD jen v případě, že splňovaly platná indikační kritéria pro léčbu TPTD v ČR. Studie tedy více odpovídá skutečné klinické praxi. Delší doba sledování by umožnila lépe zhodnotit změny v kostním metabolismu, zejména v oblasti kortikální kosti, kde je pomalejší remodelační aktivita. Budoucí studie s využitím nových zobrazovacích metod, které dokáží odlišit změny v oblasti trámčité a kortikální kosti, mohou napomoci k lepšímu pochopení rozdílů v účinnosti různých léků a jejich kombinací na kvalitu kosti u této rizikové skupiny pacientů.

Závěr

Roční léčba TPTD i risedronátem vedla u pacientů s RS léčených nízkou dávkou GK k významnému vzestupu BMD v bederní páteři. V oblasti proximálního femuru nedošlo během ročního sledování k významnému nárůstu BMD, ale ani k jejímu úbytku. Jelikož EDSS významně asociovalo se vstupními hodnotami BMD v oblasti proximálního femuru, je pravděpodobné, že omezená schopnost chůze u pacientů s RS bude modulovat odpověď BMD v této oblasti skeletu i během léčby. Jsou nepochybně nezbytné dlouhodobější prospektivní studie, které by ověřily, zda sekvenční nebo kombinovaná léčba TPTD s risedronátem povede ke zlepšení BMD a pevnosti kosti i v oblasti proximálního femuru. Další studie by také měly ověřit účinnost nefarmakologických opatření se zaměřením na zlepšení svalové síly a koordinace, zejména v oblasti dolních končetin a zhodnotit interakce mezi těmito postupy a farmakologickou léčbou osteoporózy.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 11335-6/2010.

Literatura

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–1517.
2. Hughes JM, Petit MA. Biological underpinnings of Frost's mechanostat thresholds: the important role of osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10:128–135.
3. Zikan V. Bone health in patients with multiple sclerosis. *J Osteoporos* 2011; 2011:596294. doi: 10.4061/2011/596294.
4. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1394–1398.
5. Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, Green L, Feichter J, Patrick K, Miller C, Wrest K, Ramanathan M. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:170–175.
6. Gupta S, Ahsan I, Mahfooz N, Abdelhamid N, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B. Osteoporosis and multiple sclerosis: risk factors, pathophysiology, and therapeutic interventions. *CNS Drugs* 2014;28(8):731–742.
7. Moen SM, Celiuș EG, Sandvik L, Brustad M, Nordsletten L, Eriksen EF, Holmøy T. Bone turnover and metabolism in patients with early multiple sclerosis and prevalent bone mass deficit: a population-based case-control study. *PLoS One* 2012; 7(9):e45703. doi: 10.1371/journal.pone.0045703.
8. Moen SM, Celiuș EG, Nordsletten L, Holmøy T. Fractures and falls in patients with newly diagnosed clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;(191):79–82.
9. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology* 2008;31(1):1–9.
10. Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005;23:309–313.
11. Hotermans C, Dive D, Rinkin C et al. Hip bone mineral density is correlated with EDSS in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;257:410–418.
12. Terzi T, Terzi M, Tander B, Canturk F, Onar M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci* 2010;17:1260–1264.
13. Zikán V, Týblová M, Raška I Jr, Havrdová E, Luchavová M, Michalská D, Kuběna AA. Bone mineral density and body composition in men with multiple sclerosis chronically treated with low-dose glucocorticoids. *Physiol Res* 2012; 61(4):405–417.
14. Havrdová E, Týblová M, Štěpán J, Horáková D, Tichá V, Nováková I, Zelená L, Zikán V, Hlášenská J. Osteoporosis in multiple sclerosis patients: Dependence on corticosteroid therapy and motor deficit [Výskyt osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou v závislosti na míře kortikoterapie a stupni hybného postižení] *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2004;67(4):234–240.
15. Týblová M, Zikán V, Luchavová M, Havrdová E, Raška I Jr, Michalská D, Kuběna AA. Snížená denzita kostního minerálu u žen s roztroušenou sklerózou: vliv motorického deficitu, úbytku svalové hmoty a léčby glukokortikoidy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2013;76(1):35–44.
16. Formica CA, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Calcif Tissue Int* 1997;61(2):129–133.
17. Li CY, Price C, Delisser K, Nasser P, Laudier D, Clement M, Jepsen KJ, Schaffler MB. Long-term disuse osteoporosis seems less sensitive to bisphosphonate treatment than other osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005;20(1):117–124.
18. Siu WS, Ko CH, Hung LK, Lau CP, Lau CB, Fung KP, Leung PC. Effect of anti-osteoporotic agents on the prevention of bone loss in unloaded bone. *Mol Med Rep* 2013;8(4):1188–1194.
19. Thomas T, Horlait S, Ringe JD, Abelson A, Gold DT, Atlan P, Lange JL. Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos Int* 2013;24(1):263–269.
20. Devogelaer JP, Sambrook P, Reid DM, Goemaere S, Ish-Shalom S, Collette J, Su G, Bucci-Rechtweg C, Papanastasiou P, Reginster JY. Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(6):1058–1069.
21. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, Farahmand P, Minisola S, Martínez G, Nolla JM, Niedhart C, Guánabens N, Nuti R, Martín-Mola E, Thomasius F, Kapetanios G, Peña J, Graeff C, Petto H, Sanz B, Reisinger A, Zysset PK. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013;28(6):1355–1368.
22. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–2039.
23. Briél A, Vegger JB, Raffalt AC, Andersen JE, Thomsen JS. PTH (1–34), but not strontium ranelate counteract loss of trabecular thickness and bone strength in disuse osteopenic rats. *Bone* 2013;53(1):51–58.

24. Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, Kregg JH. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone* 2014;67: 246–256.
25. Meunier PJ, Boivin G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications. *Bone* 1997;21:373–377.
26. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 47:169–180.
27. Lespessailles E. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: efficacy and tolerability. *Joint Bone Spine* 2013;80(3):258–264.
28. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL et al. Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141–145.
29. Slade JM, Bickel CS, Modlesky CM, Majumdar S, Dudley GA. Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:263–272.
30. Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int* 2000;11:381–387.
31. Raška Jr I, Týblová M, Rašková M, Michalská D, Havrdová E, Zikán V. Omezená schopnost chůze významně přispívá k úbytku kostní denzity v proximálním femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou. *Osteol Bull* 2012;17(4):128–135.
32. Bakker A, Klein-Nulend J, Burger E. Shear stress inhibits while disuse promotes osteocyte apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;320(4):1163–1168.
33. Sims NA, Vrahnas C. Regulation of cortical and trabecular bone mass by communication between osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. *Arch Biochem Biophys* 2014;561:22–28.
34. Walker MD, Cusano NE, Sliney J Jr, Romano M, Zhang C, McMahon DJ, Bilezikian JP. Combination therapy with risedronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine* 2013;44(1):237–246.
35. Vegger JB, Nielsen ES, Brüel A, Thomsen JS. Additive effect of PTH (1–34) and zoledronate in the prevention of disuse osteopenia in rats. *Bone* 2014;66:287–295.