

Aleksandar Dimić

PRINCIPI PRIMENE BISFOSFONATA U LEČENJU OSTEOPOROZE*

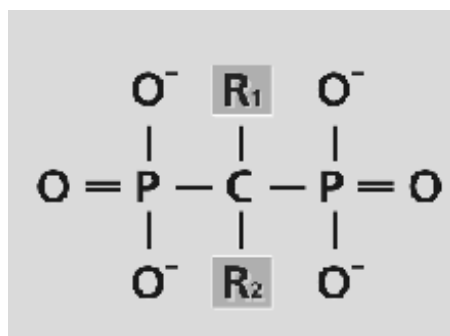
Sažetak: Bisfosfonati (BP) su lekovi koji se poslednjih nekoliko godina najčešće koriste u prevenciji i lečenju osteoporoze. Hemijsku formulu BP karakteriše postojanje P-C-P mosta za koji su vezani radikali koji determinišu osobine i potentnost pojedinačnog BP. Smanjuju osteoklastnu koštanu resorpciju i koštani metabolizam mehanizmom koji zavisi od njihove strukture. Zajedničke farmakokinetičke karakteristike BP su slaba i promenljiva intestinalna apsorpcija. Većina BP se ne metaboliše i imaju dugu skeletnu retenciju – od 10 do 20 godina. Sada su u upotrebi BP koji su 1000 do 10000 puta potentniji od ovog prvog (etidronate). BP uvećavaju koštanu masu, redukuju intenzitet koštanog metabolizma, redukuju incidencu vertebralnih i nevertebralnih fraktura – posebno kuka i poboljšavaju kvalitet života pacijenata sa osteoporozom i njenim komplikacijama. Tokom terapija su mogući nus efekti posebno na gastrointestinalnom traktu, ali se većina njih izbegava pravilnim uzimanjem leka koje nije uvek „patient friendly”. Kontraindikacija za primenu BP je hipokalcemija, hipersenzitivnost na lek, a relativna kontraindikacija je ozbiljno poremećena bubrežna funkcija – clearance kreatinina manji od 30ml/min.

Abstract: Bisphosphonates (BP) are most frequently used in the prevention and treatment of osteoporosis. Their main activity on bone is the inhibition of bone resorption. Histological assessments showed no adverse effects on bone. Bone formed during BP treatment is of normal quality. Concomitant use with HRT is not contraindicated. BP increase bone mass reduce bone turnover, reduce vertebral fractures, reduce non-vertebral fractures (including hip) and improve quality of life. Some adverse events especially upper gastrointestinal disorders such as dysphagia, esophagitis, and esophageal or gastric ulcer are possible

*Aleksandar Dimić, Institut Niška Banja, Srpskih junaka 2, 018 502010. Rad je saopšten na stručnom sastanku „Decembarski tiroidološki dani” održanom na Zlatiboru u Spec. bolnici Čigota 30. 11. 2007 i 1. 12. 2007.

and dosing is not always patient friendly. Contraindications for use of BP are hypocalcaemia, known hypersensitivity to any component of BP and inability to stand or sit upright for at least 30 minutes. BP is not recommended for use in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30ml/min). The daily dosing with several bisphosphonates has been shown to reduce the risk of fractures. Once weekly dosing is to be equivalent to daily dosing. Intravenous dosing of a potent bisphosphonate with high affinity for bone has recently shown promise.

Bisfosfonati (BP) su klasa lekova koja je razvijena u poslednje tri decenije. Hemijsku formulu BP karakteriše postojanje P-C-P mosta. Za njega su vezani radikali koji determinišu osobine i potentnost pojedinačnog BP (Slika 1).



Slika 1. Formula bisfosfonata

BP imaju tri kliničke primene: dijagnostička-scintigrafija, heterotopne kalcifikacije i osifikacije i bolesti sa uvećanom koštanom resorpcijom (Paget-ova bolest i tumorima indukovana koštana bolest). Tek kasnije su BP registrovani za lečenje osteoporoze. Postoje i saopštenja o upotrebi BP u lečenju fibrozne displazije kostiju, Sudeck-ove bolesti, osteogenesis imperfecta, artroze.

Sada su BP najčešće korišćeni medikamenti za lečenje osteoporoze. Smanjuju osteoklastnu koštanu resorpciju smanjenjem osteoklastne aktivnosti i smanjenjem broja ovih ćelija. Takođe BP ispoljavaju svoju aktivnost na osteoklaste preko osteoblasta koji luče inhibitore osteoklastnog regrutovanja i koštane resorpcije. BP vrše supresiju koštane resorpcije i koštanog metabolizma mehanizmom koji zavisi od njihove strukture. BP sa NH_2 molekulom u njihovom bočnom lancu (aminobisfosfonati) suprimiraju osteoklastnu aktivnost inhibicijom specifičnih enzima u mevalonatnom putu (alendronat, ibandronat, pamidronat i rizedronat). BP bez NH_2 molekula (etidronat, klodronat, tiludronat) bivaju intracelularno metabolisani u komponente koje su toksične za osteoklaste.

Moguć mehanizam uvećanja koštane mase kod terapije BP je da smanjenje dubine resorptivnog kaviteta na individualnom BMU nivou (*basic multicellular unit* – BMU) nije praćeno smanjenjem količine novostvorene kosti. Tako koštani balns ne

samo da se normalizuje nego postaje i pozitivan. Drugi mehanizam je da usporen koštani metabolizam (turnover) produžava vremenski razmak ponovne koštane resorpcije omogućavajući kompletnu mineralizaciju. Vrlo je bitno naglasiti da BP imaju **pozitivan efekat i na mehaničke karakteristike kosti**.

Kontinuirana primena BP **ne dovodi** do kontinuiranog smanjenja koštane resorpcije, već dostiže plato čija visina zavisi od doze, ostajući konstanta duže vremena. Sa korektnim doziranjem može se izbeći ekscesivna inhibicija koštane resorpcije. Zbog povezanosti procesa resorpcije i formiranja (coupling) BP dovode do smanjenja koštanog turnvera, ali je efekat na formiranje nešto manji dovodeći do uspostavljanja pozitivnog kalcijumskog balansa i uvećanja sadržaja minerala u kostima. Histološke studije su pokazale da BP ne dovode do poremećaja formiranja kosti i da je novostvorena kost normalnog kvaliteta.

Zajedničke farmakokinetičke karakteristike BP su slaba i promenljiva intestinalna apsorpcija i nakon toga vezivanje za proteine plazme; 20-80 % absorbovane doze se brzo vezuje u kosti, a ostatak se brzo izlučuje urinom. Većina BP se ne metaboliše i imaju dugu skeletnu retenciju – od 10 do 20 godina.

Doziranje različitih BP

Aminobisfosfonati mogu da uzrokuju ezofagealnu i gastrointestinalnu iritaciju i mora da se administriraju sa velikom količinom vode u stojećem ili sedećem položaju. Reszka i saradnici su saopštili da i alendronat i rizedronat smanjuju rast epitelijalnih keratinocita koji oblažu ezofagus, sugerišući mogući mehanizam iritacije. Jedan od načina za smanjenje iritacije i povećanja „compliance” na terapiju BP je promena doziranja. Jednonedeljno doziranje alendronata i rizedronata, kao i jednom mesečno doziranje ibandronata je značajno smanjilo ezofagealnu i gastroduodenalnu iritaciju uz očuvanu efikasnost. Incidenca gastrointestinalnih nusflekata je visoka kod starijih osoba (oko 30%), ali se ne razlikuje značajno od one kod placebo grupe, tako da ne treba sve ove efekte pripisivati leku.

Indikacije za primenu BP u lečenju osteoporoze

BP se koriste za prevenciju osteoporoze kod postmenopauzalnih žena koje imaju faktore rizika za pojavu osteoporoze i kod kojih treba očuvati koštanu masu da bi se redukovao rizik za nastanak preloma.

Kod postmenopauzalnih žena sa prisutnom i denzitometrijski dokazanom osteoporozom BP dovode do uvećanja koštane mineralne gustine i redukuju incidencu vertebralnih fraktura, a takođe i nevertebralnih fraktura, posebno fraktura kuka.

Jedna od značajnih indikacija za primenu BP je i glikokortikoidima indukovana osteoporoza (GIO). GIO se javlja bez obzira na pol i starost kod long-term upotrebe glikokortikoida u hroničnim bolestima kao što je astma, hronične opstruktivne bolesti

pluća, reumatoidni artritis, inflamatorna bolest debelog creva, sistemski lupus eritematosus itd. Značajan koštani gubitak se može javiti i nakon samo tri meseca terapije, a čak do 50 % pacijenata koji dobijaju više od 7,5 mg prednizona ili ekvivalentnu dozu će imati frakture. S toga kod svih pacijenata koji ili započinju ili nastavljaju lečenje sa glikokortikoidima u dozi od 7,5 ili više miligrama prednizona treba započeti prevenciju odnosno lečenje GIO sa BP. BP su jedini lekovi koji su se pokazali efikasnim u prevenciji GIO. Histološke studije su pokazale da BP ne izazivaju poremećaje u metabolizmu kosti – kost stvorena za vreme primene BP je normalnog kvaliteta. Konkomitantna primena sa hormonskom substitucionom terapijom nije kontraindikovana.

Kontraindikacije za primenu BP su hipokalcemija, poznata hipersenzitivnost na neku od komponenti BP i nemogućnost pacijenta da stoji ili sedi uspravno najmanje 30 minuta. BP se ne preporučuju kod pacijenata sa ozbiljnim poremećajem bubrežne funkcije – kada je clearance kreatinina manji od 30 ml/minutu.

Može se zaključiti da BP uvećavaju koštanu masu, redukuju intenzitet koštanog metabolizma, redukuju incidencu vertebralnih i nevertebralnih fraktura – posebno kuka i poboljšavaju kvalitet života pacijenata sa osteoporozom i njenim komplikacijama. Tokom terapija su mogući nus efekti posebno na gastrointestinalnom traktu – disfagija, ezofagitis, ezofagealni i gastrični ulkus, ali se većina njih izbegava pravilnim uzimanjem leka koje nije uvek „patient friendly”.

Trajanje lečenja sa BP

Ovo pitanje je vezano za specifična farmakokintska svojstva BP koji su ugrađeni u kost i imaju veoma dug skeletni polужivot. Uprkos činjenici da su BP biološki aktivni samo na površini kosti, godinama se postavlja pitanje sigurnosti „long term” primene. Pre par godina su se pojavile studije koje bacaju više svetla na ovaj problem, uz analizu višegodišnje primene BP (do 10 godina).

Višegodišnje kontinuirano lečenje sa BP normalizuje koštani metabolizam i čuva BMD. Nakon ukidanja BP, koštani „turnover” se približava bazalnom, a koštani gubitak se ponovo javlja. Sada su nam dostupni i rezultati desetogodišnje studije sa alendronatom, što je najduži period praćenja za bilo koji lek u lečenju OP.

Kod pacijenata sa malim rizikom lečenje treba prekinuti nakon 5 godina, uz praćenje. Kod onih na visokom riziku lečenje se nastavlja na duži period. Odgovor da li su ovi zaključci primenjivi kod svih BP nije posve sigurno pozitivan zbog mogućih razlika u vezivanju BP za kost.

Long-term efekti na kost i rezistencija na BP

Ispitivani su dugotrajni efekti BP na koštano remodeliranje i kvalitet kosti. U eksperimentima na miševima formiranje trabekularne kosti nije bilo kompromitovano u do-

zama alendronata do 28 puta većim u odnosu na humane terapijske doze. Takođe nije došlo do afekcije resorpcije novostvorene kosti, a 25 puta veće doze su bile potrebne da uspore resorpciju za 50 %. Isto je konstatovano za Ibandronat – nije oštetio koštano formiranje, ali je inhibisao inicijalno uvećanje osteoklastne koštane resorpcije.

Rezistencija na antiresorptivne efekte BP ostaje nerazjašnjen fenomen. U eksperimentu su detektovane pojedine ćelije, posebno makrofagi rezistentni na citotoksične efekte BP.

Koncept ukupne doze

Randomizovane kliničke studije su pokazale antifrakturnu efikasnost kod svakodnevne primene BP. Da bi se popravila vezanost pacijenata za lečenje, posebno na duže vreme, napravljene su preparacije “jednom nedeljno”. Ovo podrazumeva zbir sedam dnevnih doza i razvijene su za alendronat (70 mg) i za rizedronat (35 mg). Ove nedeljne tablete su farmakološki ekvivalentne dnevnim. Takođe je u cilju komfornijeg uzimanja napravljena preparacija ibandronata od 150mg, koji se uzima jedanput mesečno. Ibandronat ovako davan je pokazao istu antifrakturnu efikasnost kao ibandronate davan u dozi od 2,5 mg dnevno i ovaj efekat je bio produžen na period od tri godine. Na našem tržištu se nedavno pojavila zolendronična kiselina, BP koji se aplikuje jedanput godišnje.

Kombinacija terapija

Nekoliko studija je izučavalo efekte kombinacije antiresorptivnih lekova sa različitim mehanizmima, kao na primer BP i hormonska substitucija (HRT) ili raloxifene. Zaključeno je da kombinacija dovodi do većeg porasta BMD no monoterapija. Međutim, nema podataka o antifrakturnoj efikasnosti ovakvih kombinacija. Osim toga, moguće je i smanjenje „compliance” kod ovakvih kombinacija.

Racionalnije su kombinacije koštanog resorbera i koštanog formera. Tako je testirana hipoteza da kombinacija paratireoidnog hormona (PTH) sa antiresorptivnim agensom može uvećati dokazanu efikasnost PTH. Interesantan i klinički relevantan zaključak je da prethodna antiresorptivna terapija blokira neke aktivnosti PTH. Možda je indukcija resorpcije neophodna za punu aktivnost PTH. Postoji još jedna klinički logična kombinacija – PTH sa kasnije uključenim alendronatom, pri čemu bi BP pomogao da se konsoliduju efekti PTH na duži period.

Antifrakturna efikasnost

Za ovaj efekat je vrlo značajna mineralizacija kosti. Na novoformiranoj kosti se dešava primarna mineralizacija koja traje oko 100 dana, a zatim nastupa tzv. sekun-

darna mineralizacija koja traje mesecima ili godinama da bi kost dobila kompletan mineralni sadržaj. Ova sekundarna mineralizacija je smanjena u stanjima visokog turnovera (kao na primer osteoporoza) i popravljja se sa lečenjem BP.

Uvećanje BMD samo delom objašnjava antifrakturni efekat BP i drugih antiresorptivnih agenasa. U prilog tome ide činjenica o sličnom smanjenju rizika za vertebralne frakture kod lekova koji uzrokuju različita uvećanja BMD. Promene u koštanoj metabolizmu (koje se dešavaju mnogo ranije no promene u BMD) takođe doprinose antifrakturnom efektu BP. Radovi japanskih autora sugerišu da je neophodna produžena supresija koštanog turnovera za optimalne antifrakturne efekte, koji se potenciraju adekvatnom dozom, učestalošću davanja i konkomitantnim davanjem kalcijuma i vitamin D.

Efekti BP izvan osteoporoze

Uočeno je da BP smanjuju C-telopeptid kolagena tipa II (urinarni CTX-II), marker metabolizma artikularne hrskavice. Smanjenje ovog markera je bilo znatno manje u odnosu na redukciju C-telopeptida kolagena tipa I. Ovi rezultati impliciraju da bi BP mogli da imaju i ulogu hondroprotektora. Međutim, ovo bi trebalo potkrepiti direktnim merenjem osteoartritične aktivnosti.

BP izgleda imaju direktan antitumorski efekat, što doprinosi njihovoj kliničkoj vrednosti u lečenju koštanih metastaza. Ovi efekti se odnose na indukciju apoptoze kao i interferiranje sa adhezijom i migracijom tumorskih ćelija i stvaranjem metaloproteinaza. Uslovljeni su blokiranjem mevalonatnog puta i javljaju se i pri manjim koncentracijama BP. Postoje saopštenja o povoljnom efektu u lečenju osteogenesis imperfecta (neridronate) u smislu smanjenja fraktura i koštanih bolova, kao i popravljjanja rasta. BMD je kod ovih pacijenata uvećana do 50 %. BP se takođe pominju u lečenju primarnog hiperparatireoidizma, fibrozne displazije i simpatičke algodistrofije.

Literatura

1. Chapurlat RD, Cummings SR. Does follow-up of osteoporotic women treated with anti-resorptive therapies improve effectiveness? *Osteoporos Int.* 2002 Sep;13(9):738-44.
2. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The effect of monitoring on adherence and persistence with raloxifene therapy and the impact on the effectiveness of treatment. *J Bone Miner Res.* 2002 Sep;17(Suppl 1):S155.
3. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med.* 2002 Mar;112(4):281-9.
4. Emkey R, Reid I, Mulloy A, Correa-Rotter R, Favus M, Bone H, Gupta J, LaMotta A, Santora A. Ten-year efficacy and safety of alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2002 Sep;17(Suppl 1):S139.

5. Finkelstein JS, Hayes A, Rao A, Neer RM. Effects of parathyroid hormone, alendronate, or both on bone density in osteoporotic men. *J Bone Miner Res.* 2002 Sep;17(Suppl 1):S127.
6. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy for prevention/treatment of osteoporosis in elderly women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, NIH-sponsored clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2002 Sep;17(Suppl 1):S135.
7. Garnero P, Valimaki M, Hosking D, Daifotis A, Peverly C, Zaru L, Santora A. Reduction of type II collagen degradation in postmenopausal women with osteoporosis by alendronate once-weekly and risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003 Sep;18(Suppl 2):S16.
8. McClung M, Wasnich R, Omizo M, Christiansen C, Ravn P, Hosking D, Wu M, Kaur A, Mantz AM, Snodgrass S, Santora A. Resolution of effect following alendronate: six-year results from the Early Postmenopausal Interventional Cohort (EPIC) study. *J Bone Miner Res.* 2002 Sep;17(Suppl 1):S134.
9. Papapoulos SE. The use of bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11(suppl 2):S45.
10. Recker R, Stakkestad JA, Weber T, Cohen S, Delmas P, Schimmer R, Mahoney P, Kilbride J. Non-vertebral fracture benefit from oral ibandronate administered daily or with a unique drug-free interval: results from a pivotal phase III study in postmenopausal osteoporosis (PMO). *J Bone Miner Res.* 2002 Sep;17(Suppl 1):S134.
11. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey RD, et al. Long-term (seven-years) efficacy and safety of alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2000;11(suppl 2):S202.