

V terapii osteoporózy zřejmě nalezen zlatý grál

PROBLÉM MĚŘENÍ A JEHO INTERPRETACE

Testování kostní minerální hustoty (BMD) se užívá k diagnostice osteoporózy, posouzení rizika zlomenin a sledování změn v průběhu času. K měření se používá celá řada postupů, zařízení a technologií. Srovnatelnost hodnot není mnohdy příliš dobrá, svůj vliv má i vysoká variabilita v dovednostech personálu provádějícího testy a též kliniků interpretujících výsledky.

Navíc se zdá, že požadavek na to, aby parametr minerální hustoty šedesátileté a třicetileté ženy byl podobný, je až nesmyslný. Pokud budeme srovnávat věk a frekvenci fraktur, dostáváme obrázek onemocnění v úplně jiném světě.

SOUČASNÁ FARMAKOTERAPIE

Představujeme neúplný a velmi stručný výčet. První volbou bývají bifosfonáty. Mají velmi dobrý účinek, ale mnohá omezení pramenící z nežádoucích účinků. U některých pacientů dokonce frekvenci fraktur zvyšují (proximální femur). Dobře účinný je i Stroncium ranelát, ale v některých zemích došlo k pozastavení jeho registrace a vyřazení z použití. Denosumab je lidskou monoklonální protilátkou, během terapie jsou popisovány občasné vážné infekce a dermatitidy. Teriparatid je rekombinantním fragmentem lidského parathormonu. Dává

velmi dobré výsledky u glukokortikoidy indukované osteoporózy. U pacientů se zvýšeným rizikem osteosarkomu je však kontraindikovaný. Tibolon je modulátorem tkáňové aktivity estrogenů, je však spojen s vyšším rizikem cévní mozkové příhody. Raloxifen je modulátorem estrogenních receptorů, může způsobit návaly horka a jeho použití je omezeno možností vzniku tromboembolie. Substituční podávání estrogenů má spíše preventivní, než terapeutické použití. Kombinace léčiv z jednotlivých skupin se nedoporučuje, preferuje se monoterapie.

Klíčovým v terapii osteoporózy je přísun vápníku a dalších nutrientů. Za největší chybu považujeme monoterapii vápníkem bez ohledu na příjem dietou. Jeho dlouhodobý nadbytek tělo řeší ukládáním do měkkých tkání a při běžném vyšetření se objevují v prsou „white spots“, doslova bílé fleky, jež jsou anorganickými solemi vápníku, které se v současnosti považují za prekancerózy v prsou. Připomeňme, že vápník by se neměl podávat bez současného podání hořčičku.

Samostatnou otázkou je podávání vitamínu D. Obecně je uznávána značná nedostatečnost v jeho příjmu v populaci, ovšem je otázkou, jestli chybí v tak širokém měřítku. Dle našich zkušeností je již jen problémem jeho rutinní stanovení



PharmDr. Milan Krajčíček,
K2pharm s.r.o., Opava

v plasmě, kdy se ve skutečnosti měří první metabolit – 25 hydroxycholekalcirol, jenž v plasmě dosti kolísá. Dalším problémem jsou kýžené limity. V Německu je spodní limit podstatně níže, než v Česku. Tedy pacient po kontrole u nás má nízkou hladinu vitamínu D v plasmě, zatímco v Německu nikoliv... Klinicky relevantní nedostatek vitamínu D by se musel projevit v postupné elevaci PTH, což jsme ale u většiny našich „deficitních“ pacientů nepozorovali.

Vitamin D by se neměl podávat „naslepo“. Jednak je silným imunosupresantem a jednak je zde významná část populace (hlavně vyšší věkové skupiny), které mají neaktivní VDR (Vitamin D Receptor) v jádrech buněk. Většinou jde o následek intracelulárních infekcí (chlamydie, mykoplasmata a celá přehršel dalších patogenů). Vitamin D je po aktivaci v organismu ve skutečnosti hormonem, je evolučně velmi starý a zasahuje do celé škály transkripce genů (uvádí se okolo 5 %, což je na jednu látku neuvěřitelné číslo). Dle našeho názoru se nikdy neměl stát vitamínem. Neodborníci s ním do značné míry neumí zodpovědně zacházet.

LÉČIVA, KTERÁ MOHOU ZPŮSOBIT ZTRÁTU KOSTNÍ HMOTY, PÁDY TĚLA A AŽ OSTEOPORÓZU

Paleta léčiv, která by se měla podávat s velkou opatrností, je opravdu široká, proto se opět budeme snažit o stručnost.

Nejstaršími doloženými léčivy způsobujícími osteoporózu jsou glukokortikoidy. Zdá se, že každá jiná cesta podání než perorální riziko značně snižuje (inhalační, injekční podání, oční kapky, externa). Dlouhodobé podávání vysokých dávek paracetamolu, nejběžnějšího analgetika je realitou a z našeho pohledu jedním z nej-

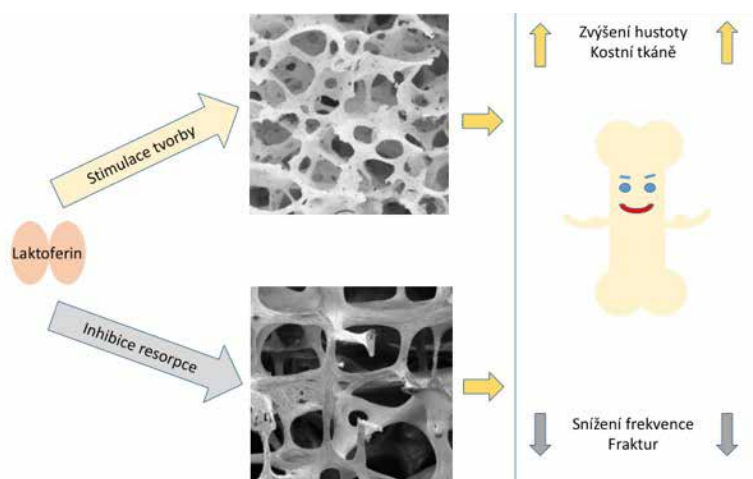




Foto z laboratoře

větších problémů. Dalším značným problémem jsou zbytečně vysoké dávky levotyroxinu u hypothyreózy.

V terapii karcinomů ženského prsu jsou velmi úspěšné inhibitory aromatázy (letrozol, anastrozol, exemestan), které extrémně snižují hladiny estrogenů v plasmě, mohou však způsobit značnou ztrátu kostní hmoty a fraktury. Podobně u mužů v případě karcinomů prostaty, deprivace hladiny testosteronu představuje zvýšení rizika fraktur. Tamsulosin na terapii benigní hyperplazie prostaty zvyšuje frekvenci pádů a následných zlomenin.

V poslední době se velmi rozmohlo podávání inhibitorů protonové pumpy. Původně byly určeny ke krátkodobé terapii. Mnohdy se však podávají dlouhodobě a pak představují pro naše kosti opravdový problém. Na vině je zřejmě nízká kyselost žaludku a omezení vstřebávání vápníku. Nedávná velká dánská studie se snažila odhalit mechanismy, kterými inhibitory protonové pumpy způsobují ztrátu kostní hmoty. Teorie o omezeném vstřebávání vápníku a zasahování do metabolismu osteoblastů a osteoklastů studie vyvrací. My dodáme jeden jistý mechanismus patogeneze: inhibitory protonové pumpy způsobují ztrátu hořčiku močí, někdy až do křečí. Zde může být klíč k pochopení toho, co tato léčiva v organismu ovlivňují. Mimochodem, s tímto problémem se setkáváme docela často.



Léková forma s laktoferinem

Další velkou skupinou léčiv způsobujících osteoporózu jsou z principu diuretika, s jednou velkou výjimkou – thiazid dokon-

ce resorpci vápníku z ledvin zvyšuje. Zajímavé je, že zřejmě zpočátku osteoporózu mírně zhoršují, ale po delší aplikaci zvyšují densitu kostní tkáně asi o 20 %.

ALTERNATIVNÍ PŘÍSTUPY - PŘÍRODNÍ LÁTKY ROSTLINNÉHO PŮVODU

Mnoho aktivních látek z rostlin má schopnost inhibovat resorpci kostí, a také zvyšovat novou tvorbu kostí. Z celého spektra jsme vybrali ty, které dávají dobré klinické výsledky a měly by být v rozumných dávkách relativně bezpečné.

Icarrin a Ikarosid A ze škornice (Epimedium), dále fytoestrogeny (daidzein, biochanin A, genistein) ze sóji či červeného jetele. Velmi známými jsou psolareny (furokumariny), což je skupina látek v rostlinách miříkovitých a rourovitých. Známe je i z kuchyně (celer, petržel). Mimo velmi dobrý účinek na osteoporózu a také díky vysoké fotoaktivitě se užívají u lupénky, u exémů obecně a vitiliga. Při neopatrném zacházení však mohou způsobit fotodermatózy a také jsou velmi toxické pro ryby. Velmi zajímavou alternativou je kyselina salvianolová z šalvěje červenokorenné. Nesmí se ale podávat pacientům užívajícím warfarin.

ALTERNATIVNÍ PŘÍSTUPY - PŘÍRODNÍ LÁTKY ŽIVOČIŠNÉHO PŮVODU

Velmi nadějná a úspěšně odzkoušená jsou antimikrobiální proteiny z mléka (laktoferin a další). Studie opakovaně poskytují důkazy, že laktoferin je promotorem růstu osteoblastů. Při aplikaci lokální injekce daleko předčí chemická léčiva. Ale i při perorálním podávání je jeho účinnost pozoruhodná. Laktoferin je exprimován již v embryu a hraje důležitou roli ve vývoji a funkci chondrocytů a osteoblastů ve fetálním skeletu. Shrňme, že laktoferin je přirozeně se vyskytující glykoprotein, jeho anabolické účinky na kosti, jsou důsledkem jeho silné proliferativní, diferenciací a antiapoptotické aktivity v osteoblastech a jejich schopnosti inhibovat osteoklastogenezi. LRP1, receptor, který zprostředkovává anabolické účinky laktoferinu v kostní tkáni, funguje jako mitogenní signální receptor v osteoblastech. Laktoferin je též silným antioxidantem, má silnou afinitu k železitým iontům a má tak schopnost inhibovat škodlivou Fentonovu reakci. Laktoferin má i přímé antimikrobiální a antivirové účinky. Laktoferin má relativně velkou molekulu, podstatně větší než insulin a je velmi citlivý na teplotu a frikci. Při zpracování tedy vyžaduje velmi opatrnou manipulaci. K dosažení účinnosti dostačují dávky

řádu stovek miligramů. Vyšší nejsou potřeba, spíše pak hrozí alergizace, protože se průmyslově získává z kravského mléka.

NEFARMAKOLOGICKÝ PŘÍSTUP

Mechanická stimulace – kostní tkáň vnímá velmi dobře deformace vyvolané namahou, podle intenzity a frekvence zátěže mění svou vnitřní strukturu a postupně sílí. Kost, která není namáhána, slábne, postupně křehne a riziko fraktur stoupá. Známe jsou obrázky kosmonautů/astronautů po působení stavu beztíže. Po dlouhodobém pobytu a následném návratu z oběžné dráhy Země nejsou schopni chůze a jsou z návratových modulů vynášeni a určitou dobu tráví vsedě či vleže. Nedávná finská studie potvrdila, že i ve stáří se kost po zátěži či mechanickém stimulu zpevňuje a lékaři navrhuji bezpečná a účinná cvičení přiměřená věku. My jsme zkoušeli stimulace za pomoci vibračních plošin a vibračních podložek. Pacient s osteoporózou stráví na vibrační desce nejméně 3x 15 minut denně. Pro pocit individuálního pohodlí může doporučenou frekvenci a amplitudu vibrace modifikovat tak, jak mu to vyhovuje. Pozitivní výsledky jsou zřejmě již po měsíci, minimální doba by měla být 3 měsíce.

ZÁVĚR

I když je potřeba ještě dalších zkoumání, perorálně podaný bovinní laktoferin je zatím šampionem jak v bezpečnosti, tak účinnosti, jehož asi dlouho jiná látka nepřekoná. Kombinací s vhodným pohybem či vibrační stimulací dochází postupně k té-



Vibrační deska Reviber

měř úplné obnově kostní tkáně a kvalita života seniorů tak může být mnohem vyšší. Domníváme se, že osteoporóza by se pak nemusela jevit jako globální problém.

Dodejme, že uvedené postupy mají platnost i ve veterinární medicíně. Označení zlatý grál je dosti troufalé, ale s ničím lepším jsme se doposud nesetkali.

Na klinickém a technologickém výzkumu pracuje dlouhodobě společnost K2pharm.