

Zaangażowanie Autorów

- A – Przygotowanie projektu badawczego
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Opracowanie piśmiennictwa
G – Pozyskanie funduszy

Author's Contribution

- A – Study Design
B – Data Collection
C – Statistical Analysis
D – Data Interpretation
E – Manuscript Preparation
F – Literature Search
G – Funds Collection

Marek Tałałaj^(E), Ewa Marcinowska-Suchowierska^(F)

Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych,
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Zastosowanie parathormonu w leczeniu osteoporozy

The use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis

Słowa kluczowe: złamania szkieletu, tworzenie kości, leki o działaniu antyresorpcyjnym, osteoblasty

Key words: skeletal fractures, bone formation, antiresorptive drugs, osteoblasts

STRESZCZENIE

Podstawowym celem leczenia osteoporozy jest uchronienie pacjenta przed złamaniami szkieletu. Stosowane obecnie leki o działaniu antyresorpcyjnym redukują liczbę złamań u pacjentów z umiarkowaną osteoporozą, ale nie są w stanie odtworzyć znacznie zniszczonej struktury kości. Zarówno badania eksperymentalne, jak i kliniczne wykazały, że codzienne wstrzyknięcia parathormonu lub jego amino-terminalnej (1-34) części powodują zwiększenie liczby oraz aktywności osteoblastów i przyspieszają proces tworzenia nowej tkanki kostnej. U pacjentek z zaawansowaną osteoporozą pomenopauzalną N-terminalny fragment rekombinowanego ludzkiego parathormonu, podawany w postaci codziennych wstrzyknięć podskórnych, powoduje znaczny wzrost gęstości mineralnej kości zarówno w kregosłupie, jak i w bliższej nasadzie kości udowej, zachowując zarazem właściwą jakość tkanki kostnej. Trwająca 18 miesięcy terapia PTH zmniejsza o ponad 50% ryzyko złamań kompresyjnych trzonów kręgowych oraz złamań osteoporotycznych zlokalizowanych w innych obszarach szkieletu. Parathormon w zalecanej dziennej dawce 20 g okazał się bezpiecznym i efektywnym lekiem, silnie stymulującym odbudowę zniszczonej struktury kostnej i znacznie zmniejszającym ryzyko złamań szkieletu u pacjentek z zaawansowaną osteoporozą.

SUMMARY

The primary goal in the treatment of osteoporosis is to prevent skeletal fractures. Modern antiresorptive drugs reduce the number of fractures in patients with moderate osteoporosis, but they cannot repair serious damage to bone structure. Both experimental investigations and clinical trials have shown that daily injections of parathyroid hormone or its amino-terminal fragment (1-34) increase the number and activity of osteoblasts, and accelerate formation of new bone tissue. In postmenopausal women with severe osteoporosis, treatment with the amino-terminal fragment of recombinant human parathyroid hormone, given once a day as a subcutaneous injection, results in a significant increase in the bone mineral density of the spine and proximal femur, without impairing bone quality. 18-month treatment with PTH decreases the risk of both compression fractures of the spine and nonvertebral osteoporotic fractures by more than 50%. Parathyroid hormone in the recommended dose of 20 g daily has proved to be a safe and effective drug, stimulating the reconstruction of structurally damaged bone and significantly decreasing fracture risk in patients with severe osteoporosis.

Liczba słów/Word count: 4940

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 48

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. med. Marek Tałałaj, prof. nadzw. C. M. K. P., e-mail: marektalalaj@op.pl

Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231, tel. (0-22) 628-69-50, fax: (0-22) 622-79-81

Otrzymano / Received

12.02.2006 r.

Zaakceptowano / Accepted

27.05.2006 r.

WSTĘP

Podstawowym celem leczenia osteoporozy jest uchronienie pacjenta przed złamaniami szkieletu oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych. Zwiększenie gęstości mineralnej kości (BMD) i modyfikacja tempa przebudowy tkanki kostnej są jedynie metodami prowadzącymi do poprawy mechanicznych właściwości szkieletu.

W terapii osteoporozy dominują ostatnio leki hamujące resorpcję tkanki kostnej i spowalniające tempo jej przebudowy. W zależności od wieku pacjentek i stopnia zaawansowania choroby stosowane są: hormonalna terapia zastępcza, selektywne modulatory receptorów estrogenowych, kalcytoniny i bisfosfoniany. Leki te w różnym (zwykle niewielkim) stopniu zwiększają gęstość mineralną kości, ograniczają nadmierną szybkość jej przebudowy oraz zmniejszają ryzyko złamań, szczególnie w obszarach szkieletu zawierających znaczący odsetek kości gąbczastej [1,2,3].

Leki o działaniu antyresorpcyjnym nie są jednak w stanie odtworzyć prawidłowej struktury kośćca, a – szczególnie u osób w podeszłym wieku – mogą ograniczać fizjologiczne mechanizmy umożliwiające reperację mikrouszkodzeń. Nadzieję na pokonanie tych ograniczeń stwarzają preparaty pobudzające tworzenie nowej tkanki kostnej. Szczególnie silne działanie anaboliczne wywiera parathormon [4,5,6].

Parathormon (PTH) jest jednołańcuchowym peptydem, zbudowanym z 84-aminokwasów, syntetyzowanym i wydzielanym przez komórki główne przytarczyc. Aktywność biologiczna parathormonu uwarunkowana jest sekwencją i strukturą pierwszych 34 aminokwasów N-końcowej części peptydu, za pośrednictwem której wiąże się on ze swoistym receptorem [7]. Efektem podwyższonego poziomu PTH, typowego dla pierwotnej nadczynności przytarczyc, jest wzrost stężenia wapnia i obniżenie stężenia fosforanów nieorganicznych w surowicy krwi. W szkieletcie dochodzi wówczas do nasilenia resorpcji tkanki kostnej i jej przyspieszonej przebudowy, a w konsekwencji obniżenia masy szkieletu, zwłaszcza kości korowej [8].

W przeciwieństwie do katabolicznego działania PTH, typowego dla pierwotnej nadczynności przytarczyc, podawanie egzogenego parathormonu w jednej dawce dobowej stymuluje tworzenie nowej tkanki kostnej. Działanie anaboliczne wywiera zarówno natywny hormon złożony z 84 aminokwasów, jak i jego amino-terminalna część zbudowana z pierwszych 34 aminokwasów, nazywana teryparatydem [9].

Podawany pulsacyjnie, w postaci wykonywanej 1 raz dziennie iniekcji, PTH zwiększa liczbę osteobla-

stów, nasila tworzenie przez nie nowej tkanki kostnej, a także ogranicza apoptozę komórek kościotwórczych i wydłuża czas ich przeżycia [10,11,12].

WPŁYW PTH NA BUDOWĘ I ARCHITEKTURĘ KOŚCI

Przyspieszony proces budowania nowej tkanki kostnej dotyczy przede wszystkim obszarów o przebudzie kości beleczkowej, jak trzony kręgowce i nasady kości długich. Mikroskopowe badania histomorfometryczne pozwoliły stwierdzić, że pod wpływem parathormonu zwiększa się grubość i objętość beleczek kostnych oraz wzrasta liczba połączeń pomiędzy beleczkami kości gąbczastej [13,14]. W kości korowej powolnemu nawarstwianiu tkanki kostnej od strony błony okostnowej towarzyszy poszerzenie się średnicy jamy szpikowej. W wewnętrznej warstwie kory mogącej obejmować nawet 2/3 jej grubości, obserwowana jest znacznie przyspieszona przebudowa z postępującą zmianą struktury i pozornym przekształcaniem się w kość beleczkową [15]. Proces ten wydaje się nie wpływać negatywnie na wytrzymałość kości, gdyż jest kompensowany przez zwiększenie grubości kory i wzrost zewnętrznej średnicy kości [16].

Wykorzystanie techniki obwodowej tomografii komputerowej pozwoliło stwierdzić, że u ludzi w trakcie 18-miesięcznego leczenia teryparatydem (1-34 PTH) dochodzi do wzrostu zewnętrznej i wewnętrznej średnicy kości, bez istotnej zmiany grubości warstwy korowej [17]. W następstwie tego procesu masa kości położona jest dalej od jej osi, w wyniku czego wzrasta wytrzymałość na złamania poprzeczne. Efekty oddziaływania PTH są słabiej wyrażone w kościach, które nie są poddawane większym obciążeniom mechanicznym; może to tłumaczyć różnice w reakcji poszczególnych części szkieletu na PTH [18].

WPŁYW PTH NA GĘSTOŚĆ MINERALNĄ KOŚCI

Rekombinowany ludzki 1-34 PTH podawany egzogennie powoduje bardzo znaczny i szybki wzrost gęstości mineralnej kości. U kobiet z zaawansowaną osteoporozą 18-miesięczna terapia teryparatydem w dawce 20 lub 40 g/dobę prowadziła do wzrostu BMD odpowiednio o 9,7% i 13,7% w kręgosłupie lędźwiowym oraz 2,8% i 5,1% w szyjce kości udowej. Największy przyrost wartości BMD obserwowano w częściach szkieletu zbudowanych przede wszystkim z kości beleczkowej (kręgosłup lędźwiowy),

a mniejszy w obszarach o budowie mieszanej (szyjka kości udowej). W trzonach kości przedramienia, gdzie dominuje kość korowa obserwowano natomiast niewielkie (1-2%) obniżenie gęstości mineralnej kości. Przyrost wartości BMD wydaje się być największy w pierwszych 18. miesiącach leczenia, ale może postępować przy dłuższej trwającej terapii [19,20].

Leczenie parathormonem mężczyzn z osteoporozą pozwalało uzyskać podobne jak u kobiet zwiększenie wartości BMD w kręgosłupie i szyjce kości udowej [21,22].

PTH powodował również wzrost masy kostnej u kobiet po menopauzie leczonych przewlekle glikokortykosteroidami [23].

WPLYW PTH NA BIOCHEMICZNE MARKERY PRZEBUDOWY KOŚCI

U kobiet leczonych parathormonem obserwowany jest bardzo znaczny wzrost wartości biochemicznych markerów przebudowy kostnej, uchwytany już w pierwszych 28 dniach terapii [24]. Wskaźniki tworzenia kości wzrastają najszybciej w pierwszych 3 miesiącach leczenia, natomiast wartości markerów resorpcji zwiększają się dopiero po kilku tygodniach i osiągają szczyt po 6 miesiącach terapii [22,25]. Wykazano, że wzrost karboksy-terminalnego propeptydu prokolagenu typu 1 (P1CP) po pierwszym miesiącu i amino-terminalnego propeptydu prokolagenu typu 1 (P1NP) po trzech miesiącach stosowania parathormonu u kobiet najlepiej prognozuje wzrost BMD w kręgosłupie [26]. U mężczyzn stężenie osteokalcyny po 3 miesiącach terapii i stężenie pirydynoliny oznaczane w momencie jej rozpoczęcia pozwalały najbardziej wiarygodnie przewidzieć przyrost masy kostnej po roku leczenia [21].

KLINICZNA SKUTECZNOŚĆ PTH W LECZENIU OSTEOPOROZY

W terapii osteoporozy wykorzystywany jest rekombinowany fragment ludzkiego parathormonu złożony z pierwszych 34 aminokwasów. W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, którego wyniki opublikowane zostały w 2001 r. wykazał on swoją skuteczność, zmniejszając liczbę złamań kręgosłupa oraz złamań zlokalizowanych w pozostałych obszarach szkieletu. Do leczenia kwalifikowano kobiety z zaawansowaną osteoporozą pomenopauzalną, manifestującą się co najmniej jednym złamaniem kompresyjnym trzonu kręgowego. Wszystkie pacjentki

otrzymywały codziennie suplementację 1000 mg wapnia elementarnego oraz 400-1200 j. m. witaminy D3. W sposób losowy kwalifikowane one były do leczenia rekombinowanym 1-34 PTH w dawce 20 g/dobę, 40 g/dobę lub placebo. Lek stosowany był przez 18 miesięcy w postaci codziennych iniekcji podskórnych [19].

Analiza wykonywanych u pacjentek zdjęć radiologicznych kręgosłupa wykazała, że teryparatyd stosowany w dawce 20 g/dobę zmniejsza ryzyko kompresyjnego złamania kręgu o 65%, a w dawce 40 g/dobę redukuje to zagrożenie o 69%. Lek zmniejsza też liczbę mnogich złamań kręgowo odpowiednio o 77% i 86%, mimo że kompresja trzonu kręgowego jest istotnym czynnikiem ryzyka kolejnych złamań kręgosłupa. Ponadto teryparatyd redukuje odpowiednio o 53% i 54% zagrożenie złamaniem osteoporotycznym innych, niż kręgosłup, obszarów kośćca. Obserwowane zmniejszenie ryzyka złamań było niezależne od wieku pacjentek, początkowej wartości BMD i liczby wcześniejszych złamań kośćca [27]. Wykazano także, że 1-34 PTH zmniejsza o połowę liczbę złamań w okolicy nadgarstka – mimo niewielkiego obniżenia BMD stwierdzanego w trzonie kości przedramienia [19].

W badaniu porównującym efektywność alendronianu w dawce 10 mg/dobę i teryparatydu w dawce 40 g/dobę wykazano, że PTH skuteczniej niż bisfosfonian chroni przed wystąpieniem złamań pozakręgowych [20].

Dodatkowa analiza badań densytometrycznych pozwoliła stwierdzić, że obserwowane u osób leczonych teryparatydem zwiększenie wytrzymałości szkieletu jest w części spowodowane poprawą mikroarchitektury i jakości tkanki kostnej [28,29].

Wykazano ponadto, że 1-34 PTH stosowany w dawce 40 g/dobę zmniejsza nasilenie bólów pleców skuteczniej od alendronianu [20].

WSPÓLDZIAŁANIE PTH Z INNYMI LEKAMI STOSOWANYMI W TERAPII OSTEOPOROZY

Obserwowane w trakcie leczenia parathormonem przyspieszenie przebudowy kości i jej niepełne uwypięnienie sugerowały, że po zaprzestaniu terapii można oczekiwać dalszego wzrostu BMD i poprawy parametrów mechanicznych szkieletu w następstwie wtórnej mineralizacji nowo utworzonej tkanki kostnej. Badania kliniczne wykazały jednak, że przerwanie leczenia parathormonem prowadzi do obniżania się BMD, chociaż efekt przeciwlamaniowy wydaje się utrzymywać dłużej [30].

Teoretycznie ubytek masy kostnej obserwowany po zakończeniu terapii parathormonem można ograniczyć stosując takie leki antyresorpcyjne, jak estrogeny, raloksyfen, kalcytonina czy bisfosfoniany.

Wyniki badań eksperymentalnych nie rozstrzygnęły jednak wątpliwości: czy równoczesne podawanie leków antyresorpcyjnych może wzmacniać działanie PTH poprzez hamowanie osteoklastycznej resorpcji kości [31], czy przeciwnie – ograniczenie szybkości przebudowy wywoływane przez leki antyresorpcyjne może osłabiać tempo tworzenia nowej kości pod wpływem parathormonu [32].

Obserwacje kliniczne wykazały, że leczenie parathormonem kobiet przyjmujących hormonalną terapię zastępczą powoduje zbliżony wzrost BMD i biochemicznych markerów przebudowy kostnej, jak u kobiet nie otrzymujących substytucji hormonalnej [25,33]. Trwające 2 lata leczenie PTH w połączeniu z terapią estrogenową spowodowało zwiększenie BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa o 29%. Po odstawieniu PTH doszło jednak, w okresie kolejnych 12 miesięcy, do niewielkiego obniżenia BMD (o 4%) – mimo kontynuowania hormonalnej terapii zastępczej [34].

Stwierdzono również, że raloksyfen stosowany przez co najmniej 12 miesięcy przed wdrożeniem leczenia PTH nie wpływa w istotny sposób na skuteczność parathormonu ocenianą na podstawie zmian BMD i biochemicznych wskaźników przebudowy kostnej [35].

Prospektywne badania kliniczne wykazały natomiast, że leczenie alendronianem rozpoczęte przed lub równocześnie z PTH ogranicza korzystne oddziaływanie parathormonu na tkankę kostną. Zarówno u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną przyjmujących codziennie 100 g natywnego PTH, jak i u mężczyzn przyjmujących 40 g teryparatydu stosowany równocześnie alendronian ograniczał wzrost wartości biochemicznych markerów tworzenia i resorpcji kości oraz przyrost masy kostnej oceniany techniką DEXA [36,37]. W przypadku stosowania alendronianu przez ponad rok przed rozpoczęciem leczenia teryparatydem oczekiwane wzrosty wartości biochemicznych markerów przebudowy kostnej były opóźnione o 6 miesięcy [35].

Odmienne wyniki przynosi wdrożenie terapii bisfosfonianem po zakończeniu leczenia parathormonem. Wykazano, że w przypadku stosowania alendronianu przez okres jednego roku po zakończeniu terapii PTH u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną korzystny efekt obu leków na gęstość mineralną kości zarówno w kręgosłupie, jak i szyjce kości udowej sumuje się [38]. Analogiczne zwiększenie wartości BMD stwierdzono u mężczyzn leczonych przez 2 lata PTH, a następnie przez kolejne 2 lata alendronianem [39].

Prospektywne badanie, w którym porównywano skuteczność natywnego 1-84 PTH podawanego w dawce 100 g (dobę) i alendronianu w dawce 10 mg/dobę u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną potwierdziło, że efekt leczenia zależy w dużym stopniu od kolejności stosowania preparatów. Największy przyrost BMD w kręgosłupie lędźwiowym (12%) odnotowano u pacjentek przyjmujących przez 12 miesięcy parathormon, a następnie przez 1 rok alendronian; mniejszy (8%) u kobiet otrzymujących w pierwszym roku PTH wraz z alendronianem, a w kolejnych 12. miesiącach alendronian oraz u pacjentek leczonych przez 2 lata jedynie alendronianem; najmniejszy zaś (4%) u kobiet przyjmujących przez 12 miesięcy PTH, a przez kolejny rok placebo. Znamienny wzrost BMD w szyjce kości udowej stwierdzono po dwóch latach we wszystkich monitorowanych grupach pacjentek – z wyjątkiem kobiet leczonych parathormonem, a następnie placebo [40].

Badania kliniczne wykazały, że stosowanie kalcytoniny po zakończeniu leczenia parathormonem u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną nie przynosi zauważalnych korzyści [41].

POZASZKIELETOWE ODDZIAŁYWANIE PTH

Wpływ na homeostazę wapniowo-fosforanową

U niektórych pacjentek leczonych teryparatydem, zwłaszcza w dawce 40 g/dobę, stwierdzano nieznacznie podwyższone wartości kalcemii oznaczanej po upływie 4-6 godzin od iniekcji. Stężenia wapnia w surowicy krwi wzrastały średnio o około 0,2 mmol/l i do następnego ranka wracały do wartości podstawowych. Przy rekomendowanej do stosowania klinicznego dawce 20 g/dobę przekroczenie górnej granicy normy przynajmniej 1 raz w trakcie badania odnotowano u 11% pacjentek [19]. Potwierdzenie hiperkalcemii w powtórzonym oznaczeniu powodowało zmniejszenie do połowy suplementacji wapnia, a w razie utrzymywania się hiperkalcemii całkowite jej odstawienie. Do redukcji dawki PTH doszło tylko u 3% pacjentek, a całkowite odstawienie PTH z powodu hiperkalcemii nastąpiło tylko u jednej z 541 kobiet. Teryparatyd nie wpływał na częstość występowania hiperkalcemii chociaż obserwowano niewielki wzrost wydalania wapnia z moczem, średnio o około 30 mg/d. Należy jednak podkreślić, że do cytowanego badania klinicznego nie włączano kobiet z hiperkalcjurią ani z kamicą układu moczowego.

Zbliżony odsetek występowania hiperkalcemii odnotowano w innych badaniach [22,37].

Przeprowadzane w okresie trwania leczenia teryparatydem badania nie wykazały uchwytne go wpływu parathormonu na przebieg choroby niedokrwiennej serca, ciśnienie tętnicze krwi lub zaburzenia rytmu serca również u osób leczonych preparatami naparstnicy [19]. Nie stwierdzono też, aby teryparatyd w dawce 20 g/dobę modyfikował reakcję mięśnia sercowego na digoksynę ocenianą takimi parametrami jak czas od początku załamka Q do początku drugiego tonu aortalnego, okres przedwyrzutowy i czas wyrzutu lewej komory [42].

Potencjalne działanie kancerogenne parathormonu

Podczas badań doświadczalnych, w czasie których przez 22 miesiące szczurom podawano bardzo wysokie dawki teryparatydu, sięgające 75 g/dobę (co odpowiada dawce do 4500 g/dobę u osoby o ciężarze 60 kg) odnotowano przypadki mięsaka kości. Częstość występowania tego nowotworu była proporcjonalna do dawki i czasu leczenia [43]. Tak wysokie dawki teryparatydu powodowały znaczne zaburzenia w strukturze kości, z całkowitym niemal zabudowaniem jam szpikowych w nasadach i przynasadach kości długich [44].

Dotychczas nie stwierdzono przypadków osteosarcoma u osób leczonych parathormonem. Trzeba jednak pamiętać, że są to nowotwory rzadko występujące u ludzi. Nie ma dowodów, aby częstość występowania osteosarcoma była wyższa u pacjentów z utrzymującym się długo wysokim poziomem PTH, np. w przebiegu osteodystrofii nerkowej. W literaturze opisane są 4 przypadki mięsaka kości u osób z pierwotną nadczynnością przytarczyc, ale nie udowodniono związku między chorobą a podwyższonym poziomem PTH [45].

Ocenia się, że prawdopodobieństwo wystąpienia mięsaka kości u pacjentów leczonych parathormonem jest małe, jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że czas stosowania preparatu w skali ludzkiego życia jest krótki. Zatwierdzony sposób stosowania teryparatydu w USA ogranicza jednak czas leczenia do 24 miesięcy [44]. Zaleca się unikanie podawania PTH osobom o podwyższonym ryzyku rozwoju nowotworu jak pacjenci z chorobą Pageta, po naświetlaniu układu kostnego promieniowaniem jonizującym, w przypadku podwyższonej aktywności fosfatazy alkalicznej o nieznanym przyczynie oraz u młodzieży w okresie dojrzewania [46].

Obecność receptorów dla PTH/PTHrP w komórkach niektórych guzów tkanek miękkich, np. raka piersi oraz raka jasnokomórkowego nerki sugeruje możliwość indukcji tych nowotworów przez stosowany egzogennie parathormon. Obawy te nie znalazły, jak dotąd, potwierdzenia w badaniach klinicz-

nych. W badaniu klinicznym 3 fazy, w którym leczono największą grupę kobiet nowotwory wywodzące się spoza układu kostnego stwierdzono u 4% pacjentek otrzymujących placebo oraz u 2% kobiet leczonych teryparatydem, zarówno w dawce 20, jak i 40 g/dobę [19].

Inne oddziaływania PTH (nie związane z homeostazą wapniowo-fosforanową)

Stosowanie 1-34 PTH u kobiet zwiększało, w porównaniu z placebo, częstość występowania kurczów mięśniowych (3% vs 1%) oraz zawrotów głowy (9% vs 6%), zwykle w ciągu kilku godzin po iniekcji. U 3% pacjentek leczonych teryparatydem stwierdzono znamienny wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, ale w ciągu 18 miesięcy trwania terapii nie odnotowano przypadków dny moczanowej ani aktywnej kamicy układu moczowego. Należy jednak pamiętać, że do leczenia nie kwalifikowano osób z istniejącymi wcześniej złoгами w układzie moczowym.

Nie obserwowano wpływu teryparatydu na wydolność nerek [19].

W badaniach doświadczalnych wykazano, że parathormon wywiera korzystny wpływ na wczesne etapy choroby dużych naczyń u zwierząt z hiperlipidemią i cukrzycą. U myszy karmionych dietą bogatą w tłuszczową spowalniał on kalcyfikację zastawek serca i ścian naczyń i hamował proces różnicowania się miofibroblastów ściany aorty w kierunku komórek osteogennych [47].

PARATHORMON W TERAPII OSTEOPOROZY – SPOJRZENIE PRAKTYCZNE

Parathormon jest lekiem silnie stymulującym tworzenie nowej tkanki kostnej. Redukuje on znacznie ryzyko złamań szkieletu zarówno poprzez zwiększenie masy kośćca, jak i naprawę jego zniszczonej mikroarchitektury.

Do leczenia osteoporozy u ludzi zarejestrowany został teryparatyd, czyli peptyd zbudowany z pierwszych 34 aminokwasów aminoterminalnej części PTH, stosowany w dawce 20 g/dobę w postaci codziennych, podskórnych iniekcji.

Opublikowane dotychczas wyniki badań oraz rekomendacje opracowane przez zespół specjalistów z 13 ośrodków medycznych ze Stanów Zjednoczonych i Kanady pozwalają na sformułowanie następujących zaleceń co do kryteriów i zasad stosowania parathormonu [46].

Kandydatami do leczenia parathormonem są:

1. Osoby z ciężką osteoporozą, czyli z kompresyjnymi złamaniami trzonów kręgowych i/lub przebytymi złamaniami szkieletu po małym urazie oraz wartością T-score <-2,5

Badania kliniczne dowiodły, że u kobiet po 65 roku życia, z jawną klinicznie osteoporozą, teryparatyd redukuje ryzyko nowych złamań kręgosłupa, niezależnie od liczby wcześniej stwierdzonych złamań trzonów kręgowych oraz niezależnie od wartości BMD. Ponieważ 1-34 PTH powoduje zbliżony wzrost masy kostnej zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn można przyjąć, że efektywność kliniczna leku będzie zbliżona u pacjentów obojga płci [22].

2. Pacjenci ze skrajnie niską masą kostną (T-score <-3,5)

Osoby takie charakteryzują się bardzo wysokim ryzykiem złamań osteoporotycznych. Szybki wzrost BMD obserwowany w trakcie terapii PTH uzasadnia wykorzystanie teryparatydu w leczeniu takich pacjentów, nawet jeśli nie przeżyli oni złamań szkieletu i są w wieku poniżej 65 lat.

3. Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na terapię antyresorpcyjną

Należy pamiętać, że bisfosfoniany mogą osłabiać i opóźniać działanie PTH. Jednak nietolerancja leków tej grupy związana z podrażnieniem górnego odcinka przewodu pokarmowego może być uznana za wskazanie do podawania teryparatydu.

4. Osoby z osteoporozą posteroïdową, którzy wymagają długotrwałej terapii glikokortykosteroidami

Teryparatydem nie powinny być leczone osoby młode, u których jedynym odchyleniem od normy jest obniżona gęstość mineralna kości. Ryzyko złamania kości w tej grupie wiekowej jest małe, a znaczenie kliniczne niskiej masy kostnej trudne do określenia. Leku nie należy również stosować u osób z niezarośniętymi płytkami wzrostowymi, u pacjentów z chorobą Pageta oraz u osób poddanych radioterapii obejmującej układ kostny.

Nie zostało określone bezpieczeństwo stosowania teryparatydu w okresie ciąży.

U pacjentów leczonych już z powodu osteoporozy, wdrożenie terapii parathormonem powinno być poprzedzone odstawieniem podawanego wcześniej alendronianu (bisfosfonianów?). Zalecane jest natomiast włączenie leku antyresorpcyjnego po zakończeniu terapii teryparatydem.

Całkowite dzienne spożycie wapnia (łącznie z diety i suplementacji farmakologicznej) nie powinno przekraczać 1500 mg, a witaminy D 1000 j. m.

Monitorowanie stężenia wapnia w surowicy krwi podczas terapii 1-34 PTH nie jest konieczne. Utrzymująca się hiperkalcemia wymagająca redukcji daw-

ki leku stwierdzana była jedynie u 3% pacjentów otrzymujących teryparatyd w dawce 20 g/dobę. Za uzasadnione można jednak uznać oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku, po pierwszym miesiącu terapii. W przypadku stwierdzenia hiperkalcemii należy zredukować suplementację wapnia, aby dzienne spożycie tego pierwiastka nie przekraczało 1000 mg. Przy utrzymywaniu się hiperkalcemii można rozważyć podawanie teryparatydu co drugi dzień. Należy unikać stosowania parathormonu u osób z kamicią układu moczowego i/lub dną moczową, a w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu takich pacjentów konieczna jest częsta kontrola stężeń w surowicy krwi i wydalania z moczem wapnia i kwasu moczowego.

Oznaczenie biochemicznych markerów resorpcji i tworzenia tkanki kostnej jako sposobu monitorowania reakcji na leczenie teryparatydem jest niecelowe.

U osób ze skrajnie niską gęstością mineralną kości (T-score <-3,5) należy przed rozpoczęciem leczenia oznaczyć stężenie 25OH witaminy D w surowicy krwi w celu wykluczenia osteomalacji.

Czas leczenia teryparatydem nie powinien przekraczać dwóch lat ze względu na brak informacji o skuteczności i bezpieczeństwie dłuższej terapii.

Finansowa efektywność leczenia jest trudna do oceny wobec braku bezpośrednich badań porównujących skuteczność kliniczną PTH z innymi grupami leków. Analiza dokonana w Wielkiej Brytanii przez National Institute for Clinical Excellence wykazała, że u kobiet w wieku 60 lat z co najmniej jednym złamaniem kręgu i wartością T-score <-2,5 koszt terapii teryparatydem, która uchroni pacjentkę przed wystąpieniem złamania jest prawie 3-krotnie wyższy, niż w przypadku bisfosfonianu [48]. Różnica ta wynika z wysokiej, jak dotychczas, ceny leku, a nie jego mniejszej skuteczności. Biorąc pod uwagę jedynie aspekt ekonomiczny, leczenie teryparatydem jest uzasadnione dopiero u osób z 4-krotnie wyższym ryzykiem złamania, np. u kobiet z co najmniej dwoma złamaniami szkieletu, wartością T-score <-3,0 i jedynym istotnym, niemodyfikowalnym czynnikiem ryzyka albo u kobiet ze skrajnie niską masą kostną (T-score <-4,0).

PODSUMOWANIE

Parathormon jest silnym i wysoce skutecznym lekiem w terapii zaawansowanej osteoporozy. Teryparatyd w dawce 20 g/dobę jest preparatem bezpiecznym pozwalającym odbudowywać zniszczoną strukturę kości i znacznie zmniejszającym ryzyko złamań szkieletu nawet u osób w bardzo zaawansowanej fazie choroby.

PIŚMIENNICTWO

- Cummings SR, Black DM, Thompson DE i wsp. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH i wsp. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-49.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK i wsp. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
- Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 281-6.
- Qiu S, Rao DS, Fyhrie DP i wsp. The morphological association between microcracks and osteocyte lacunae in human cortical bone. *Bone* 2005; 37: 10-5.
- Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int* 2002; 13: 97-104.
- Kronenberg HM. Parathyroid hormone: mechanism of action. W: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. New York: Raven Press. 1993, str. 58-60.
- Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L i wsp. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res* 1989; 4: 283-91.
- Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14: 690-709.
- Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104: 439-46.
- Onyia JE, Miller B, Hulman J i wsp. Proliferating cells in the primary spongiosa express osteoblastic phenotype in vitro. *Bone* 1997; 20: 93-100.
- Rosen CJ, Bilezikian JP. Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 957-64.
- Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone [1-34] [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932-41.
- Takahashi HE, Tanizawa T, Hori M i wsp. Effect of intermittent administration of human parathyroid hormone (1-34) on experimental osteopenia of rats induced by ovariectomy. *Cells and Materials*. 1991; Suppl. 1: 113-117.
- Hodsman AB, Kiesel M, Adachi JD, Fraher LJ, Watson P. Histomorphometric evidence for increased bone turnover and cortical thickness without increased cortical porosity after 2 years of cyclical hPTH (1-34) therapy in women with severe osteoporosis. *Bone* 2000; 27: 311-8.
- Hirano T, Burr DB, Cain RL, Hock JM. Changes in geometry and cortical porosity in adult, ovary-intact rabbits after 5 months treatment with LY 333334. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 456-60.
- Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL i wsp. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 539-43.
- Zhou H, Iida-Klein A, Lu SS i wsp. Anabolic action of parathyroid hormone on cortical and cancellous bone differs between axial and appendicular skeletal sites in mice. *Bone* 2003; 32: 513-20.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR i wsp. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
- Body JJ, Gaich GA, Scheele WH i wsp. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4528-35.
- Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3069-76.
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S i wsp. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9-17.
- Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627-33.
- Hodsman AB, Fraher LJ, Ostbye T, Adachi JD, Steer BM. An evaluation of several biochemical markers for bone formation and resorption in a protocol utilizing cyclical parathyroid hormone and calcitonin therapy for osteoporosis. *J Clin Invest* 1993; 91: 1138-48.
- Cosman F, Nieves J, Woelfert L i wsp. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 925-31.
- Chen P, Satterwhite JH, Licata AA i wsp. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 962-70.
- Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 18-23.
- Mosekilde L, Sogaard CH, Danielsen CC, Topping O. The anabolic effects of human parathyroid hormone (hPTH) on rat vertebral body mass are also reflected in the quality of bone, assessed by biomechanical testing: a comparison study between hPTH-(1-34) and hPTH-(1-84). *Endocrinology* 1991; 129: 421-8.
- Sato M, Westmore M, Clendenon J i wsp. Three-dimensional modeling of the effects of parathyroid hormone on bone distribution in lumbar vertebrae of ovariectomized cynomolgus macaques. *Osteoporos Int* 2000; 11: 871-80.
- Lindsay R, Scheele WH, Neer R i wsp. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2024-30.

31. Mosekilde L, Danielsen CC, Gasser J. The effect on vertebral bone mass and strength of long term treatment with antiresorptive agents (estrogen and calcitonin), human parathyroid hormone (1-38), and combination therapy, assessed in aged ovariectomized rats. *Endocrinology* 1994; 134: 2126-34.
32. Delmas PD, Vergnaud P, Arlot ME, Pastoureaux P, Menier PJ, Nilsson MHL. The anabolic effect of human PTH (1-34) on bone formation is blunted when bone resorption is inhibited by the bisphosphonate tiludronate – is activated resorption a prerequisite for the in vivo effect of PTH on formation in a remodeling system? *Bone* 1995; 16: 603-10.
33. Lindsay R, Nieves J, Formica C i wsp. Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-5.
34. Roe EB, Sanchez SD, Cann CE, del Puerto GA, Pierini E, Arnaud CD. PTH-induced increases in bone density are preserved with estrogen: results from a follow-up year in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (Suppl. 1): S193 (Abstract).
35. Ettinger B, San Martin JA, Crans GG, Pavo I. Differential effects of teriparatide after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745-51.
36. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE i wsp. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-15.
37. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-26.
38. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP i wsp. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2129-34.
39. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. *Osteoporos Int* 2004; 15: 992-7.
40. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE i wsp. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555-65.
41. Hodsmann AB, Fraher LJ, Watson PB i wsp. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 620-28.
42. Benson CT, Voelker JR. Teriparatide has no effect on the calcium-mediated pharmacodynamics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 87-94.
43. Vahle JL, Sato M, Long GG i wsp. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for two years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 312-21.
44. Tashjian AH, Chabner BA: Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1151-61.
45. Betancourt M, Wirfel KL, Raymond AK, Yasko AW, Lee J, Vassilopolou-Sellin R. Osteosarcoma of bone in a patient with primary hyperparathyroidism: a case report. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 163-6.
46. Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster DW i wsp. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine Rev* 2005; 26: 688-703.
47. Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler D. Teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 50195-202.
48. National Institute for Clinical Excellence, Final Appraisal: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies for the secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Dostępny pod adresem <http://www.nice.org.uk>.