

L24 FARMAKOTERAPIA OSTEOPOROZY DZIŚ I JUTRO

III Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 24-26.09.2009

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2009, vol 11 (Suppl. 2), s:77-78.

L24

FARMAKOTERAPIA OSTEOPOROZY DZIŚ I JUTRO

Czerwiński E.^{1,2}, Borowy P.²

¹ Zakład Chorób Kości i Stawów, WNZ, Coll. Med. Uniwersytetu Jagiellońskiego

² Krakowskie Centrum Medyczne, ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków, www.kcm.pl

Słowa kluczowe: osteoporoza, leczenie, przebudowa kości

Prawidłowa przebudowa kości jest niezbędna do utrzymania jej funkcji biomechanicznych. Składają się na nią nieustające procesy niszczenia (aktywacji i resorpcji) i tworzenie kości (wytwarzania osteoidu i jego mineralizacja). Oddziela je faza spoczynku, kiedy powierzchnię kości pokrywają komórki wyścielające. Przebudowy dokonują komórki kostne w ramach tzw. jednostek przebudowy BMU (Basic Multicellular Unit). Nadrzędną rolę w ramach BMU sprawuje osteocyt, będący zarazem najbardziej zagadkową komórką, która m.in. poprzez apoptozę (obumarcie) inicjuje przejście z fazy spoczynku w fazę aktywacji resorpcji. Apoptoza osteocytu, który pełni funkcję „mechanoreceptora” jest m.in. następstwem rozerwania jego wypustek przez mikropęknięcia spowodowane nadmierną mineralizacją „podstarzałej” kości (wzrost twardości – brak elastyczności).

Resorpcja kości rozpoczyna się od rekrutacji pre-

osteoclastów z prekursorów komórek hematopoetycznych poprzez M-CSF (macrophage colony stimulating factor), a następnie ich dojrzewanie poprzez układ Rank/RankL. Dalszy rozwój osteoklasta i jego aktywność modyfikuje min. osteoblast poprzez układ cytokin przede wszystkim: osteoprotegeryna versus – Rank/RankL: Powstaje więc układ wzajemnych sprzężeń.

Tworzenie kości w pierwszej fazie polega na wytwarzaniu osteoidu przez osteoblast, a następnie jego mineralizacji. Rekrutacja pre-osteoblastów z prekursorów macierzystych komórek mezenchymalnych jest inicjowana przez osteocyt z udziałem układu Wnt-sklerostyna. Zależnie od ekspresji genowej z komórek tych mogą powstawać osteoblasty, chondrocyty lub adipocyty.

Zaburzenie równowagi przebudowy kości z przewagą jej niszczenia jest przyczyną powstawania osteoporozy i wzrostu łamliwości kości.

We współczesnej farmakoterapii osteoporozy dominują leki antyresorpcyjne, głównie bisfosfoniany. Hamują one rekrutację i aktywność osteoklastów przyspieszając zarazem ich apoptozę. Bisfosfoniany radykalnie redukują przebudowę kości przez obniżenie aktywacji resorpcji do resztkowego poziomu. Niestety zahamowana aktywność osteoklastów jest sprzężona z obniżeniem aktywności osteoblastów, co powoduje zmniejszenie się tworzenia kości. Zmiany te znajdują swoje odbicie w poziomach markerów tworzenia i niszczenia kości. Efekt przeciwlamaniowy bisfosfonianów polega na zahamowaniu dalszej destrukcji struktury kości i wtórnej mineralizacji, co jest z kolei możliwe dzięki zwolnionej przebudowie. Ponieważ bisfosfoniany łączą się trwale z minerałem kości ich działanie utrzymuje się przez długi okres po odstawieniu leku. Estrogeny i SERMy działają również antyresorpcyjnie poprzez receptory estrogenowe osteoklasta. W najbliższym czasie dostępny będzie kolejny lek antyresorpcyjny – Denosumab, który jest monoklonalnym przeciwciałem Rank/RankL. Podobnie jak bisfosfoniany ma działanie czysto antyresorpcyjne i skutkiem sprzężenia również obniżenie aktywności osteoblastów.

W przeciwieństwie do tych leków stront ma działanie nie tylko antyresorpcyjne, ale również kościotwórcze poprzez stymulację rekrutacji i aktywności osteoblastów. Nie generuje zwrotnego hamowania osteoblastów. Skutkiem tego obserwujemy obniżenie markerów niszczenia kości i podwyższenie ich

tworzenia kości. Stront wpływa korzystnie na kość beleczkową i kość korową, co w sumie przekłada się na efekt terapeutyczny - zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa i pozakręgowych w tym bliższego końca kości udowej. Podobne działanie antyresorpcyjne bez sprzężenia reprezentuje anty-katepsyna K.

Jedyną obecnie dostępną formą leku stymulującego tworzenie kości jest PTH. Hormon ten jako endogenny w stałej sekrecji powoduje resorpcję kości. Podawany natomiast podskórną (pulsacyjnie) nasila tworzenie kości i jako jedyny z dostępnych leków powoduje odbudowanie zniszczonej struktury kości.

Obecnie trwają intensywne badania nad wykorzystaniem układu Wnt i sklerostyny w stymulacji osteogenezy sterowanej przez osteocyt jak i nad antagonistami receptora wapniowego. Wybiórcza stymulacja osteoblasta lub wybiórcze hamowanie osteoklasta wydaje się być optymalnym rozwiązaniem wskazującym na terapię sekwencyjną. Najprawdopodobniej idealnym lekiem byłby preparat generujący oba te procesy równocześnie.

L24

PHARMACOTHERAPY OF OSTEOPOROSIS TODAY AND TOMORROW

Czerwiński E.^{1,2}, Borowy P.²

¹ Department of Bone and Joint Diseases, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

² Krakowskie Centrum Medyczne, ul. Kopernika 32, 31-501 Krakow, Poland, www.kcm.pl

Key words: *osteoporosis, treatment, bone remodeling, bisphosphonate, strontium, PTH*

Appropriate bone remodeling is essential to preserve its biomechanical functions. It includes continuous bone destruction processes (activation and resorption) and bone formation (osteoid production and mineralization). These processes are separated by quiescence phase when bone surface is covered by lining cells. Bone remodeling is performed by bone cells within so called Basic Multicellular Unit (BMU). The superior role in BMU holds osteocyte, which is at the same

time the most mysterious cell that through apoptosis initiates transition from quiescence phase into resorption activation phase. Apoptosis of osteocyte which functions as a „mechanoreceptor“ is among others the result of microcracks caused by over-mineralization of the “older” bone (increase of hardness – lack of elasticity).

Bone resorption starts from the recruitment of pre-osteoclasts from hematopoietic cell precursors through macrophage colony stimulating factor (M-CSF) followed by their maturation through rank/RankL. Further development of osteoclast and its activation is modified among others by osteoblast through cytokins especially osteoprotegerin versus – Rank/RankL. In this way the system of coupling is formed.

Bone formation in the first phase is based on osteoid production by osteoblast and then its mineralization. Pre-osteoblast recruitment from precursors of mesenchymal cells is initiated through osteocyte with the contribution of Wnt – sclerostin system. Depending on gene expression osteoblasts, chondrocyte and adipocytes can be generated from these cells.

Disorder in balance of bone remodeling with dominating resorption is the cause of osteoporosis and bone fragility increase.

Nowadays in pharmacotherapy of osteoporosis the most common are antiresorptive drugs, mainly bisphosphonates. They decrease the recruitment and activity of osteoclasts and at the same time accelerate their apoptosis. Bisphosphonates radically reduce bone remodeling by a decrease of resorption activation to a minimal level. Unfortunately the inhibited osteoclasts activation is coupled with a decrease of osteoblast activation which causes reduction in bone formation. These changes are reflected in marker levels of bone formation and resorption. Anti-fracture effect of bisphosphonates lies in the inhibition of further bone structure destruction and secondary mineralization, which is in turn possible due to slowed down bone turnover. Because bisphosphonates bind permanently to bone mineral, their activity persists for a long time after discontinuing drug. Estrogens and SERMs also have an antiresorptive action throughout estrogen receptors of osteoclasts. In the forthcoming future another antiresorptive drug should be available – Denosumab, which is Rank/RankL monoclonal

antibody. Similarly to bisphosphonates it has a clearly antiresorptive effect and as a result of coupling also decreases activation of osteoblasts.

In contrast to these medications strontium plays not only an antiresorptive function but has an effect on bone formation due to stimulation of recruitment and osteoblasts activation. Antiresorptive function of strontium does not lead to the inhibition of osteoblasts. As a result we observe a decrease of bone resorption and an increase of bone formation markers. Strontium has a beneficial influence on trabecular and cortical bone, which actually brings a therapeutic effect – a decrease of spinal and non-spinal fractures including proximal femur fracture. A similar antiresorptive effect without coupling has anti-cathepsin K.

PTH is a medication of the strongest anabolic effect, which stimulates bone formation even in advanced osteoporosis. In physiological conditions this hormone in particular causes bone resorption. Administered subcutaneously (pulsatile) intensifies bone formation and as the only among available drugs causes re-formation of destructed bone structure.

In progress currently are intensive studies on the use of Wnt signaling and sclerostin in stimulation of osteogenesis controlled by osteocyte as well as on calcium receptor antagonists. Selective stimulation of osteoblast or selective inhibition of osteoclast seems to be an optimal solution that indicates sequential therapy. Probably the ideal medication would be a drug generating both these processes simultaneously.