

ПРИНЦИПИ НА АНАБОЛНАТА СТРАТЕГИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ОСТЕОПОРОЗАТА – TERIPARATIDE [HUMAN PARATHYROID HORMONE (1-34)]

Зл. Коларов

Клиника по ревматология, МБАЛ „Св. Ив. Рилски“ – София

Резюме. Разгледани са основните характеристики на двата самостоятелни, независими и едновременно с това диалектично и функционално свързани процеса – костно разграждане и костно изграждане, които поддържат нормалната костна минерална плътност, клетките, чрез които те се реализират, и механизмите, които поддържат клетъчната диференциация, активност и апоптоза. Разяснена е същността и са посочени разликите и основните медикаментозни средства на двете главни терапевтични стратегии при остеопорозата – на антирезорбтивната и анаболната терапия: антирезорбтивната, която се реализира с бифосфонати, и анаболната – с паратиреоидния хормон (PTH), някои негови биологичноактивни полипептидни деривати, други полипептидни анаболни агенти, анаболни стероиди, селективни андроген-рецепторни модулатори. На настоящия етап с клинично приложение са дериватът на PTH - препаратът Teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)], и PTH (1-84). Посочена е и третата възможност – съчетание на антирезорбтивната с анаболната терапевтична стратегия, реализирана със Strontium ranelate. Разгледани са фармакологичните качества на препарата Teriparatide. Подчертано е, че засега описаните препарати не са одобрени за лечение на остеопорозата в България, с изключение на Strontium ranelate.

Ключови думи: остеопороза, анаболни средства, Teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)], parathyroid hormone (1-84)

Z. Kolarov. PRINCIPLES OF ANABOLIC STRATEGY IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS – TERIPARATIDE [HUMAN PARATHYROID HORMONE (1-34)]

Summary. The main characteristics of the two independent, though functionally interrelated processes, bone resorption and bone regeneration, responsible for maintaining the normal bone mineral density, the cells, through which these processes are realized and the mechanisms, which maintain the cell differentiation, activity and apoptosis, are discussed. The essence, as well as the differences and main medicinal agents of the two anti-osteoporosis treatment strategies, antiresorptive and anabolic, are summarized. The antiresorptive treatment strategy includes the use of bisphosphonates, while the anabolic – this of the parathyroid hormone (PTH) and some of its biologically active polypeptide derivatives, other polypeptide anabolic agents, anabolic steroids and selective androgen-receptor modulators. Presently, the parathyroid hormone (PTH) derivate - Teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)], and PTH (1-84) are clinically applied. A third option, combining the ant-resorptive and anabolic therapeutic strategies, and realized through the use of Strontium ranelate, is indicated. The pharmacological properties of Teriparatide are presented. The article emphasizes that in Bulgaria, the described medicinal products are not approved for the treatment of osteoporosis, except for Strontium ranelate.

Key words: osteoporosis, anabolic agents, Teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)], parathyroid hormone (1-84)

Нормалната костна минерална плътност (КМП), а оттам и нормалното костно възстановяване и нормалната костна здравина, се осъществява чрез взаимодействието и баланса между двата самостоятелни, независими и едновременно с това диалектично и функционално свързани процеса – костно разграждане и костно изграждане. Нарушаването на баланса между тях в която и да е посока поражда съответна патология с крайни етапи остеопороза или хипе-

ростоза. Възстановяването на нарушения баланс е условие за възстановяване на нормалната КМП и костната здравина [1, 2].

Честотата на остеопорозата превалява многократно над честотата на хиперостозите. Лечението ѝ е едно от предизвикателствата към съвременната медицина. Средствата, с които се реализира то, действат в двете насоки – потискане на повишеното разграждане и стимулиране на пониженото изграждане. Двете основни тера-

пептични стратегии се определят като антирезорбтивна и анаболна антиостеопорозна терапия [8]. Антирезорбтивната се осъществява с бифосфонати, а анаболната с паратиреоидния хормон (PTH), някои негови биологичноактивни полипептидни деривати, други полипептидни анаболни агенти, анаболни стероиди, селективни андроген-рецепторни модулатори. С клинично приложение са дериватът на PTH – препаратът Teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)], и пълната биохимична формула на parathyroid hormone (1-84). Съществува и трета възможност – съчетание на антирезорбтивната с анаболната терапевтична стратегия, реализирана със Strontium ranelate (препарата Osseor) [2, 8].

Целта на настоящия обзор е да се разгледат основните механизми, чрез които се осъществява анаболната стратегия при лечението на остеопорозата, реализирана в чистия си вид чрез препарата Teriparatide. Антирезорбтивната стратегия и антирезорбтивните средства, както и основните фармакологични ефекти на Strontium ranelate, са дискутирани и добре познати на широката медицинска и ревматологична общност, другите анаболни средства са без клинично приложение засега. Поради това те не са разглеждани в детайли, а само с отделни моменти, които подчертават разликите и същността на противоположната терапевтична стратегия – повишаване на изграждането на пълноценна костна маса.

Три основни типа клетки осъществяват костния търновър – възстановяването на костта при нормални (възрастови промени) и патологични (фисури, микрофрактури и др.) състояния: остеокласти, остеобласти и остеоцити [27]. Остеокластите са многоядрени, кост-резорбиращи клетки, произлизащи от плурипотентните хемопоеични клетки. Остеобластите са едноядрени кост-изграждащи клетки, произлизащи от мезенхималните клетки на скелета [7]. Остеоцитите са остеобласти, вклинени в лакуните на калфицицирания костен матрикс. Чрез цитоплазмени връзки остеоцитите оформят широка комуникационна мрежа, която спомага за формирането и поддържането на структурната цялост на костта [28]. Смята се, че остеоцитите са механорецептори, които предопределят местата за костно ремоделиране в зависимост от механичното натоварване върху отделните части на костта. По този начин остеоцитите реализират адаптирането на костната тъкан към външен или вътрешен механичен стрес и изпълняват съществена регулаторна роля при иницирането и реализирането след това на костния търновър [18].

Все още недостатъчно познати и изяснени

сигнали привличат остеокластите към местата на кост-моделиращата единица (КМЕ), чрез която се осъществява костното ремоделиране. Остеокластите резорбират подлежащата костна тъкан в рамките на 3-5 седмици. Върху резорбираните участъци се поселват остеобласти и синтезират нов костен матрикс, който се минерализира впоследствие. Ремоделирането и минерализирането на костния матрикс продължава от 3 до 5 месеца [27].

Този сложен, взаимно балансиран процес се осъществява чрез сигнали, които детерминират диференциацията, функцията, активността и апоптозата на клетките, изграждащи съответната КМЕ, както и броя и активността на различните КМЕ и в крайна сметка определят дали костната маса ще нарасне, намалее, или ще се стабилизира [8]. Уместно е да се различи описаният процес на костно ремоделиране, който възстановява нарушената костна цялост, от костното моделиране, което предопределя промените в размера и формата на костта при растежа в детската възраст. Може да се обобщи, че костното моделиране изпълнява съществена роля към костната маса и здравина по-късно в живота на индивида, въпреки че няма пряко отношение към поддържането на скелетната хомеостаза. Точните механизми, чрез които се реализира костното моделиране, все още не са достатъчно изяснени, но може да се предположи, че някои от тях могат да изпълняват съществена анаболна роля при лечението на остеопорозата, която се появява по-късно в живота.

Основна таргетна единица на въздействие на анаболната антиостеопорозна терапия са остеобластите. Въздействието върху тях се реализира от различни сигнали, които предопределят репликацията и диференциацията на преостеобластите, броя, активността, преживяемостта и апоптозата на функционално активните остеобласти [8]. Остеобластогенезата (диференциацията на повърхностните в зрели остеобласти) и функционалната активност на остеобластите се регулира от три механизма: костни морфогенетични протеини (МГП), Wnt (човешкия хомолог на безкрилието при дрозophilите) и инсулиноподобния растежен фактор I (IGF-I) [14, 15, 21]. Посочените механизми осъществяват специфичните си биологични ефекти върху костния анаболизъм чрез синтез на специфични извънклетъчни регулаторни полипептиди [8].

Костните МГП са членове на суперфамилията на трансформация растежен фактор-бета (TGF- β). Включват активиращи и инхибиращи субстанции. Свързват се със специфични клетъчни рецептори по повърхността на остеобластите и

иницират поредица от вътреклетъчни ядрени и извънядрени (цитоплазмени) промени, които предопределят последваща остеобластогенеза. Ефектът на костните МГП се блокира от група извънклетъчни свързващи протеини, които неутрализират стимулиращите им ефекти върху прицелните функционално незрели остеобласти [15].

Wnt- β -catenin изпълнява съществена роля и сходен ефект с МГП спрямо остеогенезата и костното формиране, но реализира биологичните си ефекти по различен механизъм от този на МГП. Свързва се със специфични нископлътни липопротеинови мембранни рецепторни протеини 5 и 6 (LRP5 и LR6) на прицелните остеобласти и предава активиращи остеогенезата сигнали към ядрото на клетката, вследствие на което се повишава генната експресия за последващи активиращи остеогенезата процеси. Активирането на специфичните Wnt-рецептори повишава костната маса, а потискането им я понижава [5, 6]. Активността на Wnt се блокира от специфичен полипептиден антагонист, който осъществява специфичните си биологични ефекти по два механизма – свързване директно с лиганда Wnt или възпрепятстване на свързването му със специфичните клетъчни рецептори [20].

От цитираните данни следва предположението, че антагонистът на Wnt е потенциален прицел на терапевтично въздействие. Предполага се, че потискането му повишава активността на костните МГП и/или на Wnt [8] и вследствие от това се повишава остеобластогенезата.

IGF-I се синтезира в черния дроб и някои други тъкани, включително и клетките на опорно-двигателния апарат. Медира ефекта на растежния хормон и стимулира растежа на дългите кости [15]. От една страна, действа като хормон, зависим от класическия растежен хормон, и от друга ☉ като локален костен растежен фактор [17]. Повишава функционалната активност и намалява апоптозата на остеобластите [8]. Биологичната му активност и синтез се регулират от PTH [24]. Равнището му в серума и тъканите зависи от наличието на шест свързващи протеина, които оформят стабилен комплекс с лиганда IGF-I и блокират биологичните му ефекти върху прицелните тъкани и клетки [15]. Блокирането на активността на цитираните свързващи протеини е теоретична възможност за повишаване на КМП при болни от остеопороза.

Интермитентното приложение на ниски дози PTH проявява анаболен ефект върху костите. PTH реализира анаболните си ефекти чрез специфичния рецептор PTH-1 – протеин от клас G, и съучастието на PTH-свързан пептид (PTH-rP) [8]. Комплексът PTH-PTH-rP оформя мембранен кле-

тъчен рецептор, който се активира от N-терминалния регион на всяка молекула PTH. Друга част от PTH, която не съдържа цитирания N-терминален регион, може да изяви различни биологични ефекти чрез свързване с други мембранни клетъчни рецептори [25]. PTH регулира остеобластната активност чрез активиране на цикличната AMP зависима протеинкиназа A и калций-зависима протеинкиназа C [10]. Анаболните си ефекти PTH извява директно върху остеобластите и индиректно – чрез регулиране на синтеза и активността на някои растежни фактори, един от които е и IGF-I, и на антагонистите на растежните фактори като склеростин и др. [10]. Хормонът проявява митогенен стимулиращ ефект върху остеобластите и намалява апоптозата им [19]. При приложението на PTH е наблюдаван специфичен биологичен феномен – ниските дози проявяват анаболен ефект върху костите, а високите дози – катаболен върху кортикалната кост. Причината за този феномен все още не е изяснена [8].

Клиничният ефект на Teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] е проучен при постменопаузални жени и при мъже с изявена остеопороза.

Прилага се в доза 20 или 40 μ g подкожно [26]. Разработват се алтернативни начини на приложение на PTH препарати – орален, трансдермален и назален. Друга тенденция е стимулирането на ендогенния синтез на PTH чрез агенти, които активират калций-чувствителните рецептори на паратиреоидните клетки [8]. Повишава сигнификантно КМП и намалява сигнификантно риска от вертебрални и невертебрални фрактури [26]. Повишава обема на трабекуларната кост за сметка, първо, на дебелината и след това на броя на трабекулите, подобрява костната микроархитектоника и биомеханичните качества на костта [11]. При животни повишава костното формиране в по-голяма степен в перисталната, в сравнение с ендокортикалната част на костта [22].

Препаратът е одобрен в повечето страни в света. В САЩ е одобрен за лечение на остеопороза при постменопаузални жени и при мъже с висок фрактурен риск – T-score на DXA под -3.0, със или без други рискови фактори, като предшестващи фрактури, фамилна анамнеза за остеопороза и фрактури и т.н. Пълната му формула от 84 аминокиселини се прилага само в Европа. Показани за приложение на Teriparatide в Европа са случаите с предшестваща остеопорозна фрактура и неотговорили на класическото вече лечение с бифосфонати. Причините за тази рестриктивна политика са: високата цена на препаратите и неудобството от ежедневното подкожно приложение. Препоръките относно продължи-

телността на лечебния курс в Европа са 18 месеца, а в САЩ – 2 години. Причината за по-краткия препоръчан лечебен курс в Европа са липсата на клинични проучвания за ефективността и сигурността на препарата след 2-рата година [8]. Страничен ефект на Teriparatide е леко изразената хиперкалциемия, наблюдавана при 1-3% от лекуваните болни [26]. Хиперкалциемията и хиперкалциурията са поизразени при прием на PTH (1-84) [16]. Цитираните усложнения се коригират с намаляване на приема на калций и витамин D. При липсата на ефект от тези мерки се преминава от ежедневен на прием през ден на съответния PTH препарат (1-34 или 1-84). Друг страничен ефект е повишаване на стойностите на пикочната киселина, но без развитие на подагрозна криза. Редки странични ефекти са виене на свят, гадене и крампи на крайниците [8].

Teriparatide е противопоказан при деца, хиперкалциемия, активна болест на Paget, костни метастази, костни тумори и анамнеза за радиационни въздействия върху опорно-двигателния апарат. Част от цитираните състояния са предразполагащи фактори за развитие на остеосарком. Възприети са като контраиндикации за лечение с PTH, тъй като при животни, третирани с PTH, честотата на остеосаркома нараства. При хора, третирани с PTH, се съобщават единични случаи на остеосарком, но честота не се различава от тази при здравите индивиди [13].

Част от болните, показани за лечение с анаболните антиостеопорозни препарати Teriparatide или PTH (1-84), са били лекувани с бифосфонати или Raloxifene. При болни, третирани с антирезорбтивни средства, потискащи в умерена степен костния търновър, отговорът към PTH, отчетен остеодензитометрично, е намален. За разлика от тях болни, третирани с мощни антирезорбтивни препарати, като Alendronate, началният отговор към Teriparatide е ускорен [12]. За сега липсва обяснение на този феномен, поради това някои клиницисти препоръчват 6-месечен чист от лечение период между лечението с бифосфонати и Teriparatide. Други отричат подобна терапевтична стратегия, особено при болни с напреднала остеопороза [8].

Комбинираното лечение с антирезорбтивни средства (бифосфонати) и анаболни антиостеопорозни препарати (Teriparatide или PTH (1-84)) е логично, но не е потвърдено клинично. Съчетанието на Alendronate с Teriparatide или PTH (1-84) не показва по-висока ефективност в сравнение със самостоятелното приемане на съответния препарат [3]. Комбинирането на Teriparatide и Raloxifene е синергично и повишава в по-

голяма степен КМП на бедрената шийка, в сравнение със самостоятелното лечение на всеки един от двата препарата [9].

При прекъсване на лечението с PTH КМП бързо спада [4]. Поради това при спиране на препарата се препоръчва продължаване на лечението с бифосфонат, за да се задържи и стабилизира лечебният ефект, постигнат от Teriparatide, върху КМП и костната здравина [23].

Teriparatide може да се прилага с успех при кортикостероид-индуцирана остеопороза – повишава КМП и превентира костните фрактури в по-голяма степен от Alendronate [29].

Други средства и препарати с анаболен, но без доказан сигурен клиничен ефект върху костната тъкан са растежният хормон, антагонистите на склеростина, антагонистите на Dkk-1, разтворимите активинови рецептори, остеобластните протозоми и техните инхибитори. Предстои да се изясни тяхната клинична ефективност, поносимост и възможност да се въведат в ежедневната клинична практика.

В заключение може да се обобщи: последното десетилетие са характеризира с бурен разцвет на познанията върху костната структура и метаболизъм, регулаторните механизми, които предопределят обема и качествата на костта, и средствата, с които да се въздейства върху тях. Една от терапевтичните стратегии наред с антирезорбтивното лечение е приложението на антиостеопорозни препарати с анаболен ефект върху костната система. Обсъждат се множество средства и препарати, но на настоящия етап с реален анаболен клиничен ефект са препаратите Teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)], PTH (1-84) и Strontium ranelate (Osseor). Първите два препарата не са регистрирани в България. На сегашния етап анаболна антиостеопорозната терапия в България е възможна само със Strontium ranelate.

Библиография

1. К о л а р о в, Зл. Остеопороза при мъжете. – Ревматология, **15**, 2007, № 4, 3-13
2. К о л а р о в, Зл. Osseor – ефективност от двойното действие върху костта. Първа национална конференция по остеопороза и остеоартроза. НДК – София, 21-23 ноември 2008 г.
3. В I a c k, D. M. et al. The effect of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. – N. Engl. J. Med., **349**, 2003, 1207-1215.
4. В I a c k, D. M. et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. – N. Engl. J. Med., **353**, 2005, 555-565.
5. В о у д е n. L. M. et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. – N. Engl. J. Med., **346**, 2002, 1513-1521.

6. Canalis, E., A. N. Economides et E. Gazzo. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. – *Endocrinol. Rev.*, **24**, 2003, 218-235.
7. Canalis, E. The fate of circulating osteoblasts. – *N. Engl. J.*, **352**, 2005, 2014-2016.
8. Canalis, E., A. Guistina et P. Bilezikian. Mechanisms of Anabolic Therapies for Osteoporosis. – *N. Engl. J.*, **357**, 2007, № 9, 905-916.
9. De la, C. et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. – *J. Bone Miner. Res.*, **20**, 2005, 1905-1911
10. Dempster, D. W. et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. – *Endocrinol. Rev.*, **14**, 1993, 690-709.
11. Dempster, D. W. et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. – *J. Bone Miner. Res.*, **16**, 2001, 1846-1853.
12. Etinger, B. et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene and alendronate. – *J. Bone Miner. Res.*, **19**, 2004, 745-751.
13. Herper, K. D. et al. Osteosarcoma and teriparatide? – *J. Bone Miner. Res.*, **22**, 2007, 334.
14. Gazzo, E. et E. Canalis. Skeletal action of insulin-like growth factors. – *Exp. Rev. Endocrinol. Metab. Disord.*, 2006, № 1, 47-56.
15. Gazzo, E. et E. Canalis. Bone morphogenetic proteins and their antagonists. – *Rev. Endocrinol. Metab. Disord.*, **7**, 2006, 51-65.
16. Greenspan, S. L. et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis; a randomized trial. – *Ann. Intern. Med.*, **146**, 2007, 326-339.
17. Guisina, A. et J. D. Veldhuis. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. – *Endocrinol. Rev.*, **19**, 1998, 717-797.
18. Han, Y. et al. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell process. – *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **101**, 2004, 16689-16694.
19. Jilka, R. L. et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. – *J. Clin. Invest.*, **104**, 1999, 439-446.
20. Kawano, Y. et R. Gupta. Secreted antagonists of the Wnt signaling pathway. – *J. Cell Sci.*, **116**, 2003, 2627-2634.
21. Krishnan, V., H. U. Bryant et O. A. MacDougald. Regulation of bone mass by Wnt signaling. – *J. Clin. Invest.*, **116**, 2006, 1202-1209.
22. Lida-Klein, A. et al. Effects of cyclic vs. daily treatment with human parathyroid hormone (1-34) on murine bone structure and cellular activity. – *Bone*, **40**, 2007, 391-398.
23. Mazzotti, G. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. © *Trends Endocrinol. Metab.*, **17**, 2006, 144-149.
24. Miyakoshi, N. et al. Evidence that anabolic effects of PTH on bone require IGF-I in growing mice. – *Endocrinol.*, **142**, 2001, 4349-4356.
25. Murray, T. M. et al. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. – *Endocrinol. Rev.*, **26**, 2005, 78-113.
26. Neer, R. M. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. – *N. Engl. J. Med.*, **344**, 2001, 1434-1441.
27. Parfitt, A. M. The bone remodeling components: a circulatory function for bone lining cells. – *J. Bone Min. Res.*, **16**, 2001, 583-585.
28. Seeman, E. et P. D. Delmas. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. – *N. Engl. J. Med.*, **354**, 2006, 2250-2261.
29. Taylor, K. A. et al. Active comparator trial of teriparatide versus alendronate in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. – *J. Clin. Densitom.*, **10**, 2007, 218.

✉ Постъпил – 01.10.2009 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
 Проф. д-р Златимир Коларов
 Клиника по ревматология
 МБАЛ „Св. Ив. Рилски“
 ул. "Урвич" № 13
 1612 София
 ☎ 958-29-27