

Terapeutické možnosti bisfosfonátů

PharmDr. Vladimír Végh

Bisfosfonáty (BF) jsou syntetická nehormonální léčiva s vysokou afinitou ke kostní tkáni, která inhibují kostní resorpci a ovlivňují funkce a počty osteoklastů. V mnoha terapeutických oblastech včetně endokrinologie, revmatologie, onkologie a hematologie se staly nedílnou součástí léčby širokého spektra benigních a maligních onemocnění kostí charakterizovaných zvýšeným osteoklastickým odbouráváním kostí. BF vykazují dvě základní vlastnosti: afinitu ke kostnímu minerálu a inhibiční účinek na osteoklasty, které se podílejí na odbourávání kostní hmoty. Základem jejich specifického účinku je vysoká afinita k hydroxyapatitu v kostní tkáni, kde setrvávají velmi dlouhou dobu, řádově i několik let.

Bisfosfonáty jsou sloučeniny analogické anorganickému pyrofosfátu. Základem jejich chemické struktury je vazba P–C–P, která vznikla nahrazením atomu kyslíku ve vazbě P–O–P kyseliny pyrofosforečné atomem uhlíku; na ten se pak připojují různé radikály,

a podle toho se také rozlišují různé typy bisfosfonátů. Podle základní chemické struktury a detailů mechanismu účinku inhibice osteoklastů mohou být BF v současnosti rozděleny do tří generací. Příslušnost do některé z generací však nevyovídá o síle jejich účinku.

1. generace

Do 1. generace patří BF neobsahující dusík (klodronát, etidronát, tiludronát). BF bez dusíku se metabolizují v osteoklastech a včleňují se do molekul ATP. Vzniklý nefunkční analog ATP vstupuje do normálních metabolických cest ATP. V důsledku nahromadění nehydrolyzovatelných analog ATP dochází k energetickému vyčerpání a k zániku osteoklastu.

2. a 3. generace

Molekula bisfosfonátů 2. a 3. generace obsahuje aminický dusík, a tyto látky bývají proto označovány i jako aminobisfosfonáty. Do této skupiny patří alendronát, ibandronát, pamidronát, risendronát a zoledronát. Mechanismem jejich účinku je zablokování mevalonátové cesty syntézy cholesterolu, kde inhibují farnesyl-difosfát syntázu. Tento účinek se zřejmě dominantně podílí na urychlení apoptózy osteoklastů.

Klinické zkušenosti

Bisfosfonáty jsou v klinické praxi používány už téměř 25 let. Za tu dobu bylo získáno dostatečné množství informací o léčbě (inhibici) osteolýzy a hyperkalcemie a o snížení výskytu kostních metastáz. Vzájemné porovnání klinické účinnosti jednotlivých BF však chybí. Použití u konkrétního patologického stavu vychází z dostatečného množství klinických zkušeností. V léčbě hyperkalcemie a osteolytických kostních nádorů či metastáz se nejčastěji používá klodronát, ibandronát, pamidronát a zoledronát. U pacientů s Pagetovou chorobou jsou nejčastěji podávány klodronát, pamidronát, alendronát, risendronát a ibandronát. Výhradně u osteoporózy nemaligního původu (postmenopauzální, steroidní nebo senilní) se používají alendronát a risendronát.

Nové zkušenosti

Navzdory rozdílům v mechanismu účinku nejsou mezi jednotlivými generacemi BF pozorovány významnější klinické rozdíly v působení. Velmi zajímavá je však možnost kombinace látek ze dvou různých generací. Zatím pouze experimentální údaje naznačují, že kombinace klodronátu s BF 2. nebo 3. generace vede k nižšímu riziku nežádoucích účinků. Klinické studie by měly být uspořádány v nejbližší době.