

# NADOLAZEĆI LIJEKOV I PERSPEKTIVE FARMAKOLOŠKOG LIJEČENJA OSTEOPOROZE

---

## Velimir Altabas

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Osteoporoza je bolest koja je prepoznata kao medicinski problem unazad dvjesto godina. Usprkos tome, tek posljednjih tridesetak godina su šire dostupni lijekovi kojima je moguće mijenjati prirodni tijek bolesti, smanjiti broj fraktura, te poboljšati kvalitetu života, kao i spriječiti smrtne ishode. Premda je u shvaćanju prirode bolesti postignut značajan napredak, ipak smo još daleko od optimalnog liječenja bolesnika.

Većina lijekova koji su danas dostupni po načinu djelovanja su antiresorptivni, njihov učinak je ograničen na usporavanje razgradnje postojeće kosti, uz relativno slabo stvaranje novog koštanog tkiva. Međutim, i taj relativno slabi učinak na kost dovoljan je da se značajno smanji broj vertebralnih i, u nekim slučajevima, nevertebralnih fraktura.

Lijekovi s osteoanaboličkim učinkom sačinjavaju tek manji dio armamentarija lijekova za osteoporozu, relativno su skupi i dužina primjene im je ograničena zbog nuspojava. Svakako treba napomenuti i da je riječ o lijekovima čija je primjena parenteralna što predstavlja barijeru u liječenju. Zbog toga se ovim lijekovima liječi relativno malo bolesnika, premda oni imaju najsnažniji antifraktorni učinak. U posljednje vrijeme zabilježen je značajan napredak u području osteoanaboličkih lijekova. Pored od ranije prisutnog teriparatida pojavili su se romosozumab, te abaloparatid (1).

Abaloparatid je analog peptida sličnog PTH koji svoje učinke ostvaruje putem receptora PTH1R. Radi se o podtipu receptora za paratireoidni hormon, preko kojeg svoj učinak ostvaruju parathormon i teriparatid. Trajna aktivacija ovog receptora dovodi do gubitka minerala iz kostiju i posljedičnog razvoja osteoporoze, dok kratkotrajna i povremena stimulacija ovog receptora ima suprotni učinak. Dužina trajanja stimulacije ovisi o konformaciji PTH1R, R0 konformacija se veže uz dugotrajnu stimulaciju receptora, dok se RG konformacija povezuje s kratkotrajnom stimulacijom koja ima osteoanabolički učinak (1,2).

Abaloparatid pokazuje bolju selektivnost za RG konformaciju receptora od teriparatida i PTH, te se na taj način objašnjava bolji osteoanabolički i antifrakturni učinak. U odnosu na placebo, abaloparatid je pokazao značajnu redukciju broja vertebralnih i nevertebralnih fraktura. U istoj studiji, u usporedbi s teriparatidom abaloparatid je pokazao manji broj vertebralnih i nevertebralnih fraktura, ali su apsolutni brojevi bili maleni što je onemogućilo definitivni zaključak o usporedbi učinka ova dva lijeka. Što se tiče osteosarkoma, slično je kao kod teriparatida pokazan povećan rizik na modelima glodavaca pri primjeni značajno viših doza, pa se za ljude ne preporuča uzimanje duže od dvije godine (1,3).

Romozozumab je osteoanabolički lijek drugačijeg mehanizma djelovanja. Djeluje prvenstveno na osteoblaste održavajući Wnt signalni put neinhibiranim. Po sastavu se radi o IgG2 monoklonskom protutijelu na sklerostin koji je inhibitor Wnt signalne kaskade. Kao posljedica djelovanja romozozumaba osteoblasti (kojima je inhibiran inhibitor) neometano mogu stvarati koštano tkivo. Kao dodatnu korist treba spomenuti da u ranom periodu primjene ovog lijeka nema posljedične aktivacije osteoklasta, što daje dodatni doprinos osteoanaboličkom učinku (1).

Gledajući antifrakturni učinak romozozumaba, može se općenito može reći da je lijek visoko učinkovit po pitanju sprečavanja vertebralnih fraktura, dok kod nevertebralnih fraktura rezultati nisu jednoznačno pokazivali statističku značajnost po pitanju redukcije broja ovih događaja. Svakako treba napomenuti da studije nisu bile osmišljene na način da mogu detektirati statistički značajnu redukciju broja nevertebralnih fraktura.

Po pitanju sigurnosti romozozumaba, treba istaknuti da je broj neželjenih kardiovaskularnih događaja bio neznačajno veći tijekom 12 mjeseci primjene romozozumaba u odnosu na placebo, što je potaklo regulatorne agencije da zatraže dodatna istraživanja s naglaskom na kardiovaskularnu sigurnost, a vrijeme primjene romozozumaba kod ljudi ograniči na 12 mjeseci (4,5).

U zaključku se može reći da postoji potreba za novim terapijskim pristupima u liječenju osteoporoze. Novijim istraživanjima se rasvjetljuju dodatni aspekti biologije kosti, što otvara prostor razvoju novih lijekova. Veći izbor lijekova dozvoljava veću slobodu prilagodbe terapije specifičnom bolesniku, uključujući i primjenu različitih vrsta lijekova, ali i kombiniranih terapijskih shema poput sukcesivne primjene osteoanaboličkih i antiresorptivnih lijekova.

**Ključne riječi:** osteoporoza, lijekovi, budućnost.

## Literatura:

1. Rachner TD, Hofbauer LC, Göbel A, Tsooudi E. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. *J Mol Endocrinol.* 2019; 62: R145-54.
2. Boyce EG, Mai Y, Pham C. Abaloparatide: review of a next-generation parathyroid hormone agonist. *Ann Pharmacoth.* 2008; 52: 462-72.
3. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA i sur. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316: 722-33.
4. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS i sur. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390: 1585-94.
5. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, Resch H, Caminis J, Meisner P i sur. Effects of 24 months of treatment with Romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *J Bone Miner Res.* 2018; 33:1397-406.