

Az alfakalcidol hatása a csontok szilárdságára, az izomzat anyagcseréjére, valamint az elesések és csonttörések megelőzésére

Schacht E., Richy F., Reginster J-Y. J Musculoskelet Neuronal Interact 2005. 5. 273-284

Az „izom↔csont” egységen belül pozitív összefüggés áll fenn a neuromusculáris működések zavarai és a csontsűrűség alakulása között. A csontszilárdság csökkenésével párhuzamosan gyengül az izomzat ereje, és hanyatlak a teljesítménye, romlik a járás és a testtartás stabilitása, gyakoribbá válik az elesés. Az elesés inkább oldalirányú lesz, és ezért az erő közvetlenül éri a csípőtájékot. Az alultápláltság, a kísérőbetegségek, látászavar és az egyidejűleg szedett gyógyszerek is szerepet játszanak a gyakori elesésben. Mindezek ismeretében az osteoporosis hagyományos diagnosztikai eljárásait az elesés kockázatának felmérésével is ki kell egészíteni.

A megelőzésre kell összpontosítani. Az izomerő fokozása, a neuromusculáris koordináció javítása nagy jelentőségű a csonttörés megelőzésében.

Az alfakalcidol kezelés megalapozottsága

Az osteoporotikus csonttörések megelőzését célzó, átfogó programoknak nem csupán a csonttömeg növelésére kell törekedniük, hanem a csonttörés-kockázat minden egyéb tényezőjének hatékony visszaszorítását is célul kell kitűzniük.

Az időskori osteoporosis jellemzője a csontátépülés folyamatainak egyensúlyzavara, amit a nemi hormonok hiánya, az IGF hiánya, a D-vitamin hiány, a vese és a csontszövet csökkent D-hormon szintézise, továbbá a célszervek D-hormon érzékeny receptorainak (VDR-ek) hiánya és/vagy csökkent hormonkötő affinitása együttesen idéznek elő. A magas PTH szint szerepe is fontos, hiszen a proximális izomgyengeség a hyperparathyreosis jól ismeret klinikai tünete. VDR hiányában a szekunder metabolikus rendellenességektől (pl. hypocalcaemiától vagy a hyperparathyreosistól) függetlenül is zavarok állnak be az izomműködésben. Ezek a rendellenességek D-hormon adásával ellensúlyozhatók, illetve a D-hormon jelenléte szükséges az izomsejtek optimális differenciálódásához.

A D-vitamin- és kalcium-pótlás D-vitamin hiányos betegeken hatásos, míg ugyanez megfelelő D-vitamin ellátottság esetén kevésbé bizonyított. Natív D-vitamin adásával csupán kevésbé növelhető a hormonális aktivitású 1,25-dihydroxy-D-vitamin (calcitriol, D-hormon) szint. Ezért megfelelő D-vitamin ellátottság esetén D-hormon analóg adásával nagyobb eséllyel váltható ki kedvező terápiás hatás. D-hormon hiány többek között beszűkült veseműködésű betegeknél, hypertóniában, idült gyulladásos kórképekben, I-es típusú diabetesben, arteriosclerosisban, és szívelégtelenségben észlelhető – ezek az állapotok nem befolyásolhatók natív D-vitamin

adásával. A májban aktiválódó alfakalcidol a többi célszervben (pl. a csontokban) a D-hormon ún. előanyagaként hat. A beadott D-hormont közvetlenül megkötik a célszervek receptorai, ezért a szérumban nem alakul ki ártalmasan magas D-hormon szint.

Az alfakalcidol lehetővé teszi a kalcium és a foszfát aktív felszívódását a tápcsatornából, fokozza a csontváz mineralizációját és elősegíti az élettani neuromusculáris működéseket. A D-hormon a PTH legfontosabb szabályozó tényezője. Visszaszorítja a PTH-termelést, gátolja a parathormon sejteinek proliferációját, valamint a PTH szintézisét és felszabadulását is csökkenti. A D-hormon csökkenti a gyulladások keltő cytokinek felszabadulását.

A D-hormon hatására nagyobb mennyiségben keletkezik 21,25(OH)₂-D-vitamin. Ez a metabolit fontos szerepet tölt be a mikroszkopikus méretű törések gyógyulásában és a mikrocillus képződésében, vagyis növeli a csontszilárdságát. A D-hormon elősegíti az osteoblastok proliferációját és differenciálódását.

Az alfakalcidol dózisfüggően gátolja az osteoclastos csontreszorpciót. Gátolja az osteoclast-képződést. Nem nyomja el, sőt inkább serkenti a csontképződést – vagyis elképzelhető, hogy képes e két folyamat optimális összekapcsolására. Kísérletes adatok szerint az alfakalcidol a natív D-vitaminnal elérhetőnél hatékonyabban növelte a csontsűrűséget és a csontszilárdságot.

A D-hormon szabályozza az izomzat kalcium-anyagcseréjét, továbbá az izomzat összehúzódását és elernyedését is. Az izomerő életkorfüggő hanyatlása, illetve az elesések gyakoriságának növekedése részben a VDR-ek számának, és/vagy a D-hormon szérumszintjének csökkenésére vezethető vissza. Idős korban pozitív korrelációt bizonyítottak az izomerő és -működés, illetve a D-hormon szérumszintje között. Az alfakalcidol kedvezően hat az izomműködésre. Az elesések számának a D-hormonnal kezelt csoportban mutatkozó csökkenése erősen szignifikáns.

A veseműködés zavara esetén csökkent mértékű a D-hormon aktiválódása. Kimutatták, hogy *65 ml/perc alatti creatinin-clearance esetén szignifikánsan alacsonyabb a szérumban D-hormon szintje, és négyszeresére nő az elesés kockázata*. Harminchat héten keresztül, 1 µg/nap dózisban adagolt alfakalcidol hatására szignifikánsan és biztonságosan 61%-kal csökkent az elesés kockázata.

Az alfakalcidol kezelés szignifikáns mértékben csökkenti a non-vertebrális csonttörések kockázatát. Egy tanulmányban napi 1 µg dózisban adagolva csökkentette a csípőtáji törések gyakoriságát, az elesés veszélyének fokozottan kitett betegek körében. A lokomotoros funkciók és az egyensúlyozás öregedéssel párhuzamos

hanyatlása ellensúlyozható az izomzat edzésével, járásgyakorlatokkal és az egyensúlyozó képesség fejlesztésével.

A D-hormon analógok kettős – a csontozaton és az izomzaton egyaránt érvényesülő és ezért az elesések és az osteoporoticus csonttörések veszélyét is mérséklő – hatása egyedinek tekinthető, más gyógyszernek ilyen hatása nincs.

Több prospektív, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat megállapítása szerint a D-hormon analógok csontsűrűséget növelő hatása következetesen felülmúlta a natív D-vitaminét. D-hormon analógok adásával hatékonyabban előzhető meg a csigolyatörések, mint natív D-vitamin kezeléssel. Két meta-analízis egymástól függetlenül bizonyította a vertebrealis és a non-vertebrális csonttörések kockázatának csökkenését.

A D-hormonok tehát hatékonyan mérséklik a csontvesztést, csökkentik az elesés és a csonttörés kockázatát és mindeközben csak rendkívül ritkán idéznek elő mellékhatásokat. 13 550 kezelt osteoporoticus beteg csupán 1,1%-án jelentkeztek mellékhatások és ezen belül mindössze 0,22%-os volt a hypercalcaemia gyakorisága.

Glucocorticoid-/gyulladás-okozta osteoporosis

A csontvesztés mértéke a glukocorticoid (GC) kezelés első hónapjaiban a legnagyobb; becslések szerint, a hosszú távú kezelésben részesülő betegeken kialakult, glucocorticoid-okozta osteoporosisban szenvedők 30-50%-a szenved el csonttörést. A csont ásványi anyag sűrűségének csökkenése önmagában nem indokolja ezt a kiemelkedő törésgyakoriságot.

A glucocorticoidok csontozatra és izomzatra kifejtett ártalmas farmakológiai hatásai D-hormon analógok adásával ellensúlyozhatók. Kísérletes adatok bizonyítják, hogy a TNF- α gátolja a renális 1 α -hydroxylase enzim működését és ezáltal a D-vitamin aktiválódását a célszervekben. Ez a megállapítás összhangban áll azzal a klinikai megfigyeléssel, miszerint gyulladásos kórképekben – a betegség aktivitásától függően – alacsony a szérumban D-hormon szintje. Ez a hiányállapot D-hormon adásával megszüntethető, natív D-vitamin adásával azonban nem. Ugyanez a helyzet a D-hormon receptorok (VDR-ek) számának glucocorticoid-hatásra bekövetkező csökkenése esetén is: D-hormon analógok adásával a VDR-ek aktiválásához elegendően magas D-hormon szint érhető el.

Az elesés időskorúakat, illetve GC-kezelésben részesülő betegeket fenyegető kockázatát elemezve közös jellemzők az alacsony D-hormon szint és a VDR-ek csökkent száma a célszervekben, továbbá a szérumban kórosan magas PTH és citokin szintjei. A natív D-vitamin hatása csak D-vitamin hiányban érvényesül maradéktalanul.

Fontos teendő D-hormon analógok adásával törekedni a célszervek D-hormon szintjének növelésére.

Meta-analízisek szerint a D-hormon analógokkal végzett kezelés hatékonyan és statisztikailag szignifikáns mértékben óvta meg a glucocorticoiddal kezelt betegek csonttömegét. A D-hormon analógokkal végzett kezelés szignifikánsan csökkentette a csigolyatörések gyakoriságát.

Meggyőző bizonyítékok támasztják alá, hogy D-hormon analógok adásával még a kiugróan nagy dózisú glucocorticoid-kezelésben részesülő betegek csonttömege is megőrizhető.

Az alfakalcidol fontos terápiás alternatívának bizonyulhat a gyulladásos rheumás kórképekben kialakuló, szekunder osteoporosis kezelésében.

Összefoglalás

Az időskori osteoporosis jellemzője a csontátépülés folyamatainak egyensúlyzavara, amit a nemi hormonok hiánya, a D-vitamin hiánya, a vese és a csontszövet csökkent D-hormon szintézise, továbbá a célszervek D-hormon érzékeny receptorainak hiánya és/vagy csökkent hormonkötő affinitása együttesen idéznek elő. A csontszilárdsággal párhuzamosan az izomerő is csökken, és gyakrabban lép fel egyensúlyzavar – mindez fokozza az elesés kockázatát. Alfakalcidol kezelés során a D-hormon nagyobb koncentrációt ér el a csontszövetekben, mind natív D-vitamin adása esetén. D-hormon hatására normalizálódik a PTH szint, nő az osteoblastok száma és aktivitása, csökken az osteoclastok működése, sőt a kórosan felgyorsult csontanyagcsere üteme is normalizálódhat. Az idős, D-hormon hiányos betegeknek adagolt D-hormon analógok fokozzák az izomzat erejét, csökkentik a csigolyatörések gyakoriságát, az elesések gyakoriságát és ezáltal mérséklik a perifériás csontok törésének kockázatát is. Glucocorticoid-okozta osteoporosisban a D-hormon analógok a csigolyák esetében kifejezetten, a csípőtájékon kevésbé mérséklik a csontvesztést.

Postmenopauzás osteoporosisban tehát alfakalcidol hatására a csontvesztés mérséklődik, az elesések száma és a csonttörések gyakorisága csökken. Ezek a csontátépülés folyamatára kifejtett aktivitásának és a csontszilárdság következményes fokozódásának köszönhetőek. Az alfakalcidolt az izomerőre kifejtett – az elesés kockázatát mérséklő – hatásának egyedi mechanizmusa különbözteti meg minden más antiporotikus készítménytől.

Ily módon, a D-hormon analógok figyelemre méltó alternatíváknak bizonyulhatnak a csontszilárdság gyógyszeres növelésében és az osteoporoticus csonttörések megelőzésében.