

Nová perspektíva prevencie a terapie osteoporózy: raloxifén – selektívny modulátor estrogénových receptorov

Viera Fedelešová, Rastislav Dzúrik

New Perspective of Osteoporosis Prevention and Therapy: Raloxifene – The Selective Estrogen Receptor Modulator

Súhrn

Selektívne modulátory estrogénových receptorov (SMER) sú skupinou štrukturálne odlišných komponentov, ktoré sú odlišné od estrogénov svojou schopnosťou pôsobiť na estrogénový receptor ako agonisty a antagonisty v závislosti od cieľového tkaniva a hormonálneho prostredia. Tkanivovo špecifická aktivita SMER predurčuje ich klinické využitie ako potenciálne prípravky pre dlhodobú hormonálnu substitučnú terapiu žien v menopauze. Raloxifén je SMER patriaci do skupiny benzotiofénov, v USA je registrovaný zatiaľ pre prevenciu osteoporózy (*tab. 1, cit. 12*).

Kľúčové slová: selektívne modulátory estrogénových receptorov, hormonálna substitučná terapia, raloxifén, osteoporóza.

Postmenopauzálne obdobie je charakterizované zmenami v hladine cirkulujúcich sexuálnych hormónov a to najdramatickejšie poklesom 17-beta-estradiolu, ktorého hodnota je <10 % pôvodnej hladiny pred menopauzou. Klinické a epidemiologické štúdie ukázali, že postmenopauzálne obdobie je dôležitým rizikovým faktorom a to najmenej pre dve skupiny chronických ochorení: kardiovaskulárne choroby a osteoporózu.

Kardiovaskulárne ochorenia v postmenopauzálnom období sú najčastejšou príčinou smrti u žien. Osteoporózu má približne každá štvrtá žena vo veku nad 65 rokov a tento začiatok je akcelerovaný predčasnou chirurgickou menopauzou. Efektívne terapeutické ovplyvnenie postmenopauzálného stavu bude základom stratégií ochrániť alebo zlepšiť zdravie žien.

Klinika farmakoterapie ÚPKM a DNŠP v Bratislave

Adresa: MUDr. V. Fedelešová, CSc., Klinika farmakoterapie ÚPKM, Limbová 14, 833 01 Bratislava, Slovakia

Summary

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) comprise a group of structurally diverse compounds which are distinguished from estrogens by their ability to interact with the estrogen receptor but to acts as either an estrogen agonist or antagonist depending on the target tissue and hormonal milieu. The tissue-specific activity of SERMs suggest that they may be clinically usefully as potential substitutes for long-term female hormone replacement therapy (HRT). Raloxifene is SERM, that belongs to the benzothioophene class of compounds and in USA is registered untill now for prevention of osteoporosis (*Tab. 1, Ref. 12*).

Key words: selective estrogen receptor modulators, hormone replacement therapy, raloxifene, osteoporosis.

Prakt. Gynec., 5, 1998, č. 3.

Hormonálna replenčná terapia

Hormonálna replenčná terapia (HRT) je prevenciou, ale aj liečbou niektorých ochorení spojených s menopauzou. Je tiež oblasťou terapeutickú kontroverzie (1). Časť tejto kontroverzie je nie jednoznačná odpoveď na principiálne otázky, ako sú: kedy začať s HRT a ako dlho pokračovať v liečbe, aby sa dosiahla najlepšia rovnováha medzi benefitom a rizikom HRT. V súčasnosti prebiehajú veľké kontrolované štúdie, ktoré by mali dať rozhodné informácie pre optimalizáciu HRT, ako napr. Národným inštitútom zdravia USA sponzorovaná Women's Health Initiative (WHI) (2). WHI je placebom kontrolovaná dlhodobá klinická štúdia HRT (substitúcia estrogénu, resp. estrogénu s progestínom) plus suplementácia vápnika a vitamínu D, diétne opatrenia. Štúdia hodnotí efekt týchto intervencií na rôzne kľúčové otázky vrátane incidencie kardiovaskulárnych ochorení, osteoporotických zlomenín a karcinómu

prsníka. Podobná je tiež medzinárodná štúdia Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM), koordinovaná UK Medical Research Council, ktorá skúma efekt HRT počas 10 rokov: je placebo kontrolovaná a nasleduje 10-ročná observačná fáza. Výsledky tejto štúdie však budú najskôr analyzované roku 2005 a mortalita v dôsledku karcinómu ešte neskôr. Heart and Estrogen-Progestin replacement study (HERS) je privátne sponzorovaná štúdia, ktorá má odpovedať na úlohu HRT u žien s koronárnou chorobou srdca.

Bolo publikovaných niekoľko malých štúdií, ako napr. PEPI, ktorá hodnotila efekt HRT na kostnú densitu (3) a sérové lipidy (4), avšak klinicky a strategicky cenné odpovede nám poskytnú až uvedené veľké kontrolované dlhodobé klinické štúdie – aj keď benefičný efekt HRT na ochorenia spojené s menopauzou sa nedajú vyvrátiť.

Problémom HRT sú tiež nežiadúce účinky tejto terapie. Pacientky s maternicou musia k replečnej terapii estrogénom pridať progestín ako prevenciu endometriálnej hyperplázie v dôsledku terapie estrogénmi. Progestíny môžu byť príčinou bolestivosti a citlivosti prsníkov, retencie tekutín, zmien nálad, obnovením menštruácie (ak užívajú HRT cyklicky), alebo prechodným miernym krvácaním (ak sa užíva kontinuálna HRT). Tiež spojitosť medzi dlhodobou HRT a karcinómom prsníka ostáva problémom. Vzhľadom na tieto limitácie HRT sa hľadajú estrogénom podobné liečivá, ktoré by mali len prospešné účinky estrogénov, tzv. ideálny estrogén.

Antiestrogény

V súčasnosti hľadanie bezpečnejšej a viac akceptovateľnej formy HRT viedlo k vyhodnocovaniu niekoľkých farmakologických skupín pod menom „antiestrogény“. Termín antiestrogén reflektuje prvé použitie týchto liekov v liečbe hormonálne respondentných karcinómov prsníka. Antiestrogény kompetujú s estradiolom o väzbu na estrogénový receptor a môžu byť steroidnej i nesteroidnej štruktúry. Termín „antiestrogén“ skrýva širokú škálu štruktúr, ktoré majú rôzne spektrum aktivity na estrogénový receptor od „čistého“ estrogé-

nového antagonizmu až na zmiešaný účinok agonistický/antagonistický (tab. 1). Akceptovanie antiestrogénov ako potenciálnu možnosť HRT nasledovalo po sledovaní tamoxifénom liečených postmenopauzálnych pacientok pre karcinóm prsníka, ktoré oproti pacientkám neliečeným tamoxifénom mali nižší cholesterol a zvýšila sa im kostná denzita (5, 6). Tamoxifén účinkoval ako estrogénový agonista na kosť a pečeň, ale čiastočne aj na maternicu a ako antagonist na prsník.

Je mnoho syntetických látok so zmiešanými účinkami na estrogénový receptor. Najznámejšie sú trifenylyltylény ako clomifén, tamoxifén, tamoxifénové deriváty, droloxifén, toremifén, idoxifén. Ďalšou skupinou sú benzotiofény, ako napr. raloxifén. Táto skupina látok sa intenzívne skúma a vytvorili novú farmakologickú účinnú skupinu liečiv pod názvom selektívne modulátory estrogénových receptorov (SMER).

Raloxifén

Biologický mechanizmus účinku raloxifénu, podobne ako estrogénov, je sprostredkovaný väzbou na estrogénové receptory. Výsledkom tejto väzby je rôzna expresia viacpočetných estrogénom regulovaných génov v rôznych tkanivách. Posledné údaje dokladajú, že estrogénový receptor reguluje génovú expresiu najmenej dvoma cestami, ktoré sú ligandom-, tkanivom- a/alebo génom špecifické a výsledkom je agonistický alebo antagonistický efekt.

Raloxifén bol tiež vyvinutý a klinicky skúšaný v terapii karcinómu prsníka. V predklinických štúdiách raloxifén inhiboval väzbu estradiolu na estrogénový receptor a estradiol-dependentnú proliferáciu MCF-7 prsníkových rakovinových buniek (7). V zhode s týmito pozorovaniami in vivo štúdie demonštrovali antitumoróznú aktivitu pri karcinogénom-indukovaných tumoroch hlodavcov v šírke zhodnej s tamoxifénom (8).

Účinok raloxifénu na skelet, sérové lipidy a endometrium bol sledovaný na potkaních modeloch. U ovarektomovaných potkanov liečba raloxifénom zabránila redukcii kostnej hmoty (9), dosiahlo sa významné (50-75 %) zníženie cholesterolu v sére bez významných zmien v hladine triacylgly-

Tabuľka 1. Klasifikácia aktívnych látok estrogénového receptora na podklade ich in vivo profilovaných látok

Miesto	Čisté antagonisty	Selektívne modulátory ER		Estrogény
		I. generácia	II. generácia	
kosť	antagonista	agonista	agonista	agonista
metabolizmus cholesterolu	?	agonista?	agonista	agonista
uterus	antagonista	parciálny agonista	antagonista	agonista
prsník	antagonista	antagonista	antagonista	agonista
prototypová zložka	ICI-164384	tamoxifén	raloxifén	17betaestradiol

cerolov. Tento efekt na kosti a sérové lipidy sa spájal s minimálnym efektom na hmotnosť maternice, bez histologických zmien na endometriu. Tento benefičný efekt raloxifénu na kostnú denzitu bol spojený s priaznivými účinkami na kostné biomechanické vlastnosti. Histomorfometrické analýzy kostí demonštrovali, že raloxifén znižuje kostnú resorpciu podobne ako estrogény (10).

Delmas a spol. (11) publikovali 2-ročnú randomizovanú, placebo kontrolovanú klinickú štúdiu s rôznymi dávkami raloxifénu. Bolo liečených 601 postmenopauzálnych žien. V dávke 60 mg zachoval raloxifén kostnú minerálnu denzitu, znížil sérovú koncentráciu celkového a LDL-cholesterolu a nestimuloval endometrium. BMD lumbálnej chrbtice, bedra, krčku bedrovej kosti a celého skeletu sa pri liečbe raloxifénom zvýšila o 1,2-1,6 %. Sérová koncentrácia celkového cholesterolu sa znížila o 6,4 %, LDL cholesterolu o 10 % a tieto hodnoty boli potom stabilizované počas 2-ročnej liečby. Sérová koncentrácia triacylglycerolov a HDL bola bez zmien. Tento benefičný efekt na skelet a sérové lipidy bol podobný, ako pri liečbe tamoxifénom, ktorý však stimuloval endometrium (aj keď nie tak intenzívne) ako estrogén.

Protektívny kardiovaskulárny účinok estrogénov je čiastočne sprostredkovaný estrogén-indukovaným vazodilatačným a antioxidačným účinkom na lipoproteíny (12) a tak znížením ich aterogénneho potenciálu. Podobne raloxifén inhibuje LDL-oxidáciu, avšak jeho vplyv na cievny tonus zatiaľ nie je preskúmaný. Raloxifén znižuje aj hladinu fibrinogénu. Benefičný efekt raloxifénu na kosť je v dôsledku jeho antiresorpčného účinku na kosť a tým zníženie kostného obratu.

Iné štúdie raloxifénu

Popri štúdií Delmasa a spol. (11) sú ďalšie kontrolované štúdie, ktoré sa priebežne vyhodnocujú, ale zatiaľ nezverejňujú. Jedna z nich v kontrolovanom sledovaní porovnáva jeho účinnok proti suplementácii vápnika a vitamínu D. Tejto štúdie, ktorá prebieha už štvrtý rok, sa zúčastňuje aj naše pracovisko. Ďalšia štúdia, ktorá overuje jeho kombináciu s fluorofosfátom, sa v súčasnej dobe začína. Tejto štúdie sa tiež, spolu s inými pracoviskami na Slovensku, zúčastňujeme aj my. Štúdia je veľmi nádejná, pretože ide o kombináciu liečiv s antiresorpčným (raloxifén) a produkciu kostí stimulujúcim (fluorofosfát) účinkom.

V experimentoch sa však ukázalo, že zatiaľ nedefinovaným mechanizmom raloxifén ovplyvňuje aj kostný metabolizmus u samcov (ktoré nemajú estradiolové receptory). Preto je zrejme, že má ďalšie, zatiaľ nedefinované pozitívne účinky, ktorých výskum bude pokračovať.

Dostupnosť raloxifénu

Koncom r. 1997 v skrátenom registračnom pokračovaní FDA registrovala prípravok v USA, kde je už dostupný. V sú-

časnej dobe prebieha „centrálne registrácia“ v Európskej únii a podľa jej predpisov sa musí ukončiť v prvej polovici roka. V jeseni sa predpokladá predloženie registračnej dokumentácie Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv. Ak bude prípravok registrovaný v Európskej únii centrálne, aj u nás prebehne registrácia podľa európskeho harmonogramu. Teda koncom tohto alebo v budúcom roku možno očakávať jeho registráciu u nás.

Záver

Predklinické štúdie, skončená dvojročná štúdia publikovaná Delmansom a spol. (11) a prebiehajúce štúdie s raloxifénom, vytvárajú predpoklady pre zavedenie perspektívnej terapie selektívnymi modulátormi estrogénových receptorov v postmenopauzálnom období ženy, aby sa zachovalo jej zdravie a ochránila sa pred ochoreniami spojenými s výpadom estrogénov.

Literatúra

- Lidsay R., Bush T.L., Grady D., Sperrof L., Lobo R.A.:** Therapeutic controversy: Estrogen replacement therapy in the menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, č. 81, s. 3829–3838.
- Wome's Heath Initiative Study Group:** Protocol for the clinical study and observational study. (WHO manuals). Seattle, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1995.
- The writting Group for the PEPI Trial:** Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*, 1996, č. 276, s. 1389–1396.
- The writting Group for the PEPI Trial:** Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*, 1996, č. 276, s. 199–208.
- Love R.R., Mazess R.B., Bardens H.S., Epstein S., Newcomb P.A., Jordan V.C., Carbone P.P., Demens D.L.:** Effect of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992, č. 326, s. 852–856.
- Love R.R., Newcomb P.A., Weibe D.A., Surawicz T.S., Jordan V.C., Carbone P.P., Demens D.L.:** Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoproteins levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, č. 82, s. 1327–1332.
- Wakeling A.E., Valcaccia B., Newbould E., Green L.R.:** Non-steroidal antiestrogens: receptor binding and biologi-

cal response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cells. *J. Steroid Biochem.*, 1984, č. 20, s. 111–120.

8. Clements J.A., Bennet D.R., Black L.J., Jones C.D.: Effects of a new antiestrogen, keoxifene (LY156758) on growth of carcinogen, induced mammary tumors and on LH and prolactin levels. *Life Sci.*, 1983, č. 32, s. 2869–2875.

9. Black L.J., Sato M., Rowley E.R., Magee D.E., Bekele W.D.C., Cullinan G.J., Bendele R., Kauffman R.F., Bensch W.R., Frolik C.A., Termine J.D., Bryant H.U.: Raloxifene prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J. Clin. Invest.*, 1994, č. 93, s. 63–69.

10. Evans G., Bryant H.U., Magee D., Sato M., Turner R.T.: The effects of raloxifene on tibia histomorphometry in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 1994, č. 134, s. 2283–2288.

11. Delmans P.D., Bjarnason N.H., Bruce H., Mitlak B.H., Ravoux A.C., Shah A.S., Huster W.J., Drapper M., Christiansen C.C.: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N. Eng. J. Med.*, 1997, č. 23, s. 1641–1647.

12. Zuckerman S.H., Bryan N.: Inhibition of LDL oxidation and myeloperoxidase dependent tyrosyl radical formation by the selective estrogen receptor modulator raloxifene (Ly 139487 HCl). *Atherosclerosis*, 1996, č. 126, s. 65–75.

Do redakcie došlo 28.5.1998.

VÝBER Z ODBORNEJ LITERATÚRY

Menopause und Depression. *J. Menopause*, 1, 1998, s. 23—28.

H.G. Zapotoczky

Podiel depresívnych porúch u žien v postmenopauze nie je vyšší ako v iných vekových skupinách – ak neberieme do úvahy ženy, ktoré už pred klimaktériom prekonali viaceré depresívne obdobia, prípadne u ktorých už dlhšie pretrváva menopauza. U týchto pacientok treba zväžiť podávanie antidepresívnych látok. O estrogénoch je známe, že uľahčujú zaspávanie, ovplyvňujú trvanie spánku, návaly tepla, ale neovplyvňujú na jednotlivé symptómy depresie (poruchy vlastnej iniciatívy a uvedomenia si vlastných schopností). Klimakté-

rium prináša v živote ženy novú fázu adaptácie. Podlieha rôznym aspektom – psychosociálnym činiteľom (izolácia, strata doterajšieho poslania, nezamestnanosť atď). Biologický pohľad na klimaktérium je len jeden z mnohých. Na túto zmenenú situáciu ženy by mal gynekológ reagovať ako prvý. Gynekológ by mal byť prvým dôverníkom, ktorý má povinnosť pomôcť žene obnoviť ohrozenú sebadôveru.

Martin Valent