

Léčiva ovlivňující homeostázu vápníku
a dalších minerálů
Léčba osteoporózy

Osteoporóza

Systemové onemocnění skeletu charakterizované **malým množstvím kostní hmoty** a **zhoršením mikroarchitektury** kostní tkáně s výsledným **zvýšením lomivosti** a rizika vzniku zlomeniny

Chronické onemocnění, které je způsobeno porušením rovnováhy mezi novotvorbou a odbouráváním kosti – pevnost kosti odráží integraci dvou hlavních složek – **hustoty** kosti a **kvality** kosti

Terapie osteoporózy

Fyzická aktivita

Zvýšení **BMI** nad 19 u podvýživy

Suplementace vitaminy a minerály (vitamin D, vápník)

Antiresorpční léčiva (antikatabolická)

- Bisfosfonáty, hormonální terapie, (kalcitonin), denosumab

Osteoanabolická léčiva

- Stroncium-ranelát, teriparatid, fluoridy, anabolické steroidy

Hormony regulující kostní homeostázu

Konstantní koncentraci vápníku v plazmě udržuje:

- Parathormon
- Kalcitonin
- Vitamin D

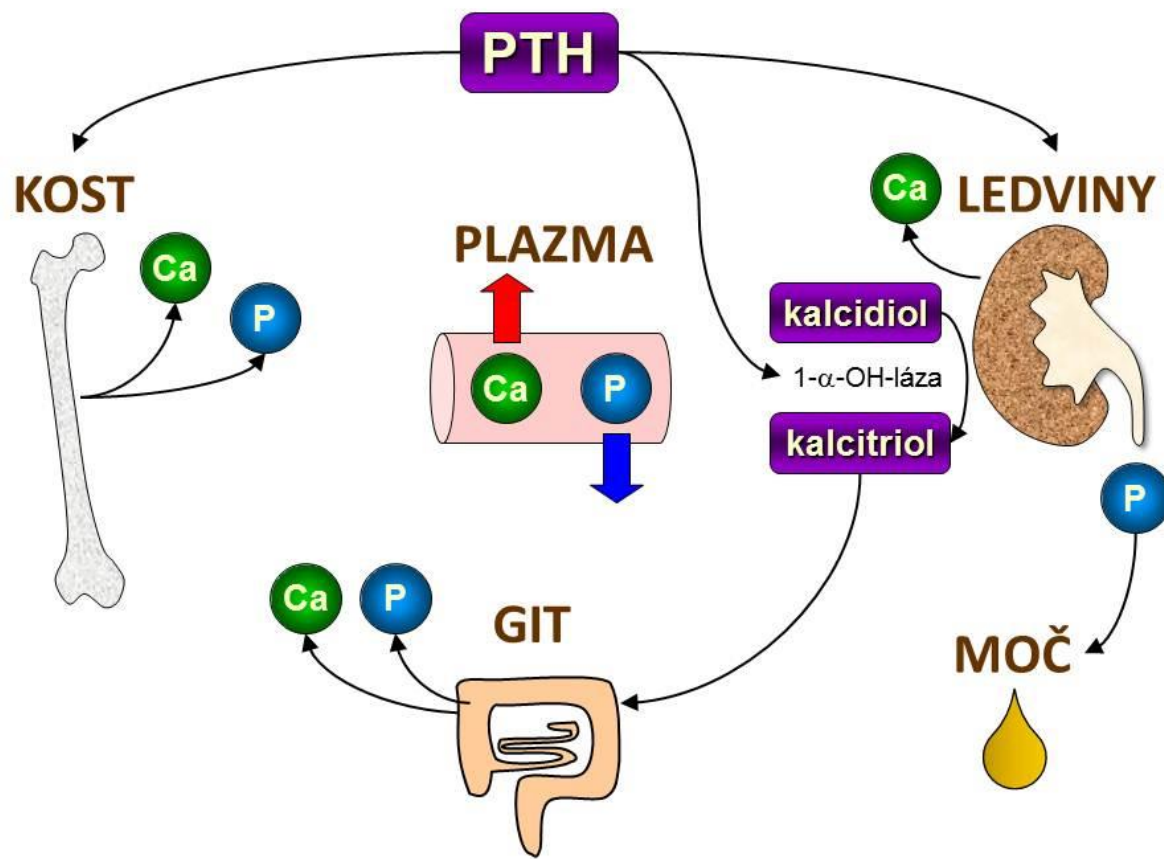
Tyto látky ovlivňují:

- Výměnu vápníku mezi IC a EC
- Výstavbu, resorpci a mineralizaci kosti
- Absorpci vápníku a fosforu z GIT
- Reabsorpci vápníku a fosfátů v ledvinových tubulech

Parathormon

↑ plazmatickou koncentraci vápníku

1. ↑ reabsorpci vápníku v ledvinách
2. Mobilizuje vápník v kostech a jeho transport do krve
 - Aktivací osteoklastické resorpce kosti za současné inhibice aktivity osteoblastů
3. ↑ vstřebávání vápníku z GIT
4. ↑ syntézu kalcitriolu (↑ vstřebávání vápníku z GIT)
5. ↓ tubulární reabsorpci fosfátů
→ ↑ exkreci



Kalcitonin

Produkován štítnou žlázou

Sekrece řízena sérovou hladinou ionizovaného kalcia

Účinek:

- ↓ plazmatickou koncentraci vápníku
- Hlavní cílové buňky: osteoklasty - ↓ osteoklastickou aktivitu – inhibuje kostní resorpci
- V ledvinách ↓ reabsorpci vápníku, fosfátů i dalších iontů (Na^+ , K^+ , Mg^{2+})
- V GIT ↓ sekreci HCl a gastrinu

Použití: **lososí** kalcitonin – intranazálně, inj., p.o. – **dnes již ne**

- **NÚ:** Zvýšený výskyt nádorových onemocnění

Vitamin D

D₂ (ergokalciferol) - rostlinný, **D₃** (cholecalciferol) – živočišný

D₂ i D₃ jsou biologicky neaktivní, **aktivace** probíhá ve dvou krocích

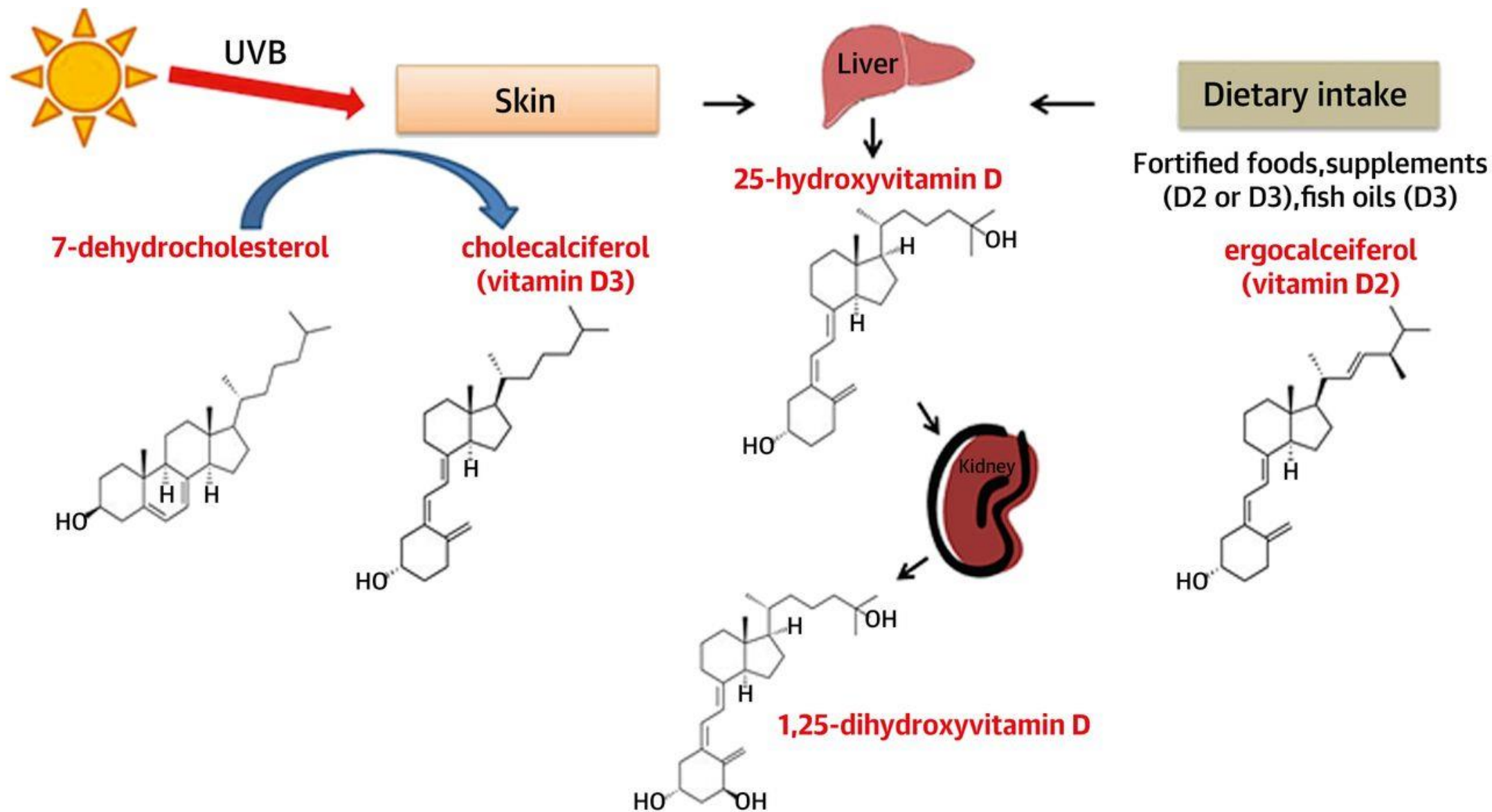
- V **játrech** – enzymem 25-hydroxylázou → 25-hydroxycholecalciferol
- Ten se v **ledvinách** metabolizuje – enzymem 1-hydroxylázou → 1,25-dihydroxycholecalciferol = **kalcitriol**

25-hydroxycholecalciferol: v této formě vit. D cirkuluje vázán na plazmatický **vitamin D binding protein (DBP)**

Eliminace převážně žlučí do stolice

Účinek

- ↑ **resorpci vápníku ve střevě** → ↑ plazmatickou koncentraci vápníku → ↑ **ukládání do kosti**
- ↑ **reabsorpci fosfátu** v ledvinách



Vitamin D

- **Vitamin D₃ - cholekalciferol**

- Přirozená forma vit. u člověka, tvoří se v kůži z 7-dehydrocholesterolu **vlivem UV záření**
- D₃ 2x-3x účinnější než D₂ ve stejné dávce
- **NÚ:** vzácné – hyperkalcemie, průjem, bolesti břicha (při předávkování)
- **Doporučené dávkování:** 800-2000 IU denně (p.o.)
 - Podle sérových koncentrací 25-hydroxycholekalCIFerolu (75-110 nmol/l)
 - Lze až 10 000 IU denně
 - Vyšší dávky, než dojde k nasycení

Vitamin D

Vitamin D₂ – ergokalciferol

- **NÚ:** jako D₃
- **Použití:** pouze inj.
 - **Pacienti s omezeným vstřebáváním** ve střevě (po resekčních chirurgických výkonech nebo s divertikulitidou nebo Crohnovou chorobou)
 - **Nesnášenlivost vit. D₃**

Vitamin D

Alfakalcidol

- Syntetický vit. D, hydroxylace na aktivní metabolit **pouze v játrech** (netřeba v ledvinách)
- P.o., i.v.
- **NÚ:** hyperkalcemie, hyperkalciurie
- **Použití:** při pokročilé renální dysfunkci
- **Dávkování:** 0,5-1 µg denně

Vitamin D

Kalcitriol

- Aktivní forma vit. D
- P.o.
- **Použití:** renální dysfunkce
- **Dávkování:** 0,25 µg/den, lze zvýšit na 1 µg denně

Vápník

Ve vazbě s fosforem: **hydroxyapatit** $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ – základním materiál kostí a zubů

Důležitý kation v ICT a ECT – **srážení** krve, normální **srdeční frekvence**, fungování běžných **neuromuskulárních a metabolických** procesů

Účinné formy:

- **P.o.** - uhličitan vápenatý, chlorid vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý, kombinovaný přípravek hydroxyapatitum osseum (Ca, P, hydroxyapatit a kolagen), glukonan vápenatý
- **I.v.** – glukonan vápenatý, chlorid vápenatý

Vápník

Vstřebatelnost klesá s věkem, lepší večer

NÚ: **Hyperkalcémie** při dlouhodobém užívání a **obstipace**

- Riziko vzniku **urolithiázy**

Použití

- Nedílná součást léčby většiny **metabolických chorob skeletu**
- Léčba **hypokalcémie, hyperfosfatémie**
- **Prevence osteoporózy** v průběhu těhotenství – spolu s vit. D

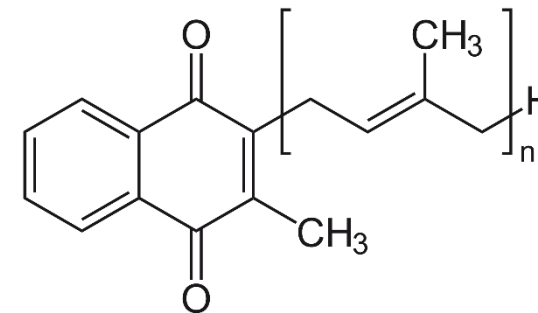
KI: hyperkalcémie, pacienti léčení digitalisovými glykosidy, těžší poruchy ledvin

Doporučené dávkování vápníku

Životní etapa	Věk	Muži mg/den	Ženy mg/den
kojenci	0–6 měsíců	210	210
batolata	7–12 měsíců	270	270
děti	1–3 roků	500	500
děti	4–8 roků	800	800
děti	9–13 roků	1300	1300
adolescenti	14–18 roků	1300	1300
dospělí	19–50 roků	1000	1000
dospělí	51 roků a více	1200	1200
těhotenství	18 roků a mladší	–	1300
těhotenství	19 roků a starší	–	1000
kojení	18 roků a mladší	–	1300
kojení	19 roků a starší	–	1000

Švihovec, Farmakologie, 2018

Vitamin K₂



Formy vit. K: K₁ (fytomenadion), K₂ (menachinon), K₃, K₄ (menadiol)

Ochranná role proti kostní ztrátě vlivem věku

Plní funkci **vychytávání vápníku** z extracelulárního prostoru a jeho **vázání do kosti**

- Při nedostatku se vápník ukládá v cévách, ateroskleróza

FK: $t_{1/2}$ vitaminu K₂ je mnohem delší než K₁ a je dostupnější pro cílové tkáně

NÚ: dosud nepopsány v doporučených ani zvýšených dávkách

Hořčík

Druhý nejvíce zastoupený **buněčný kation**

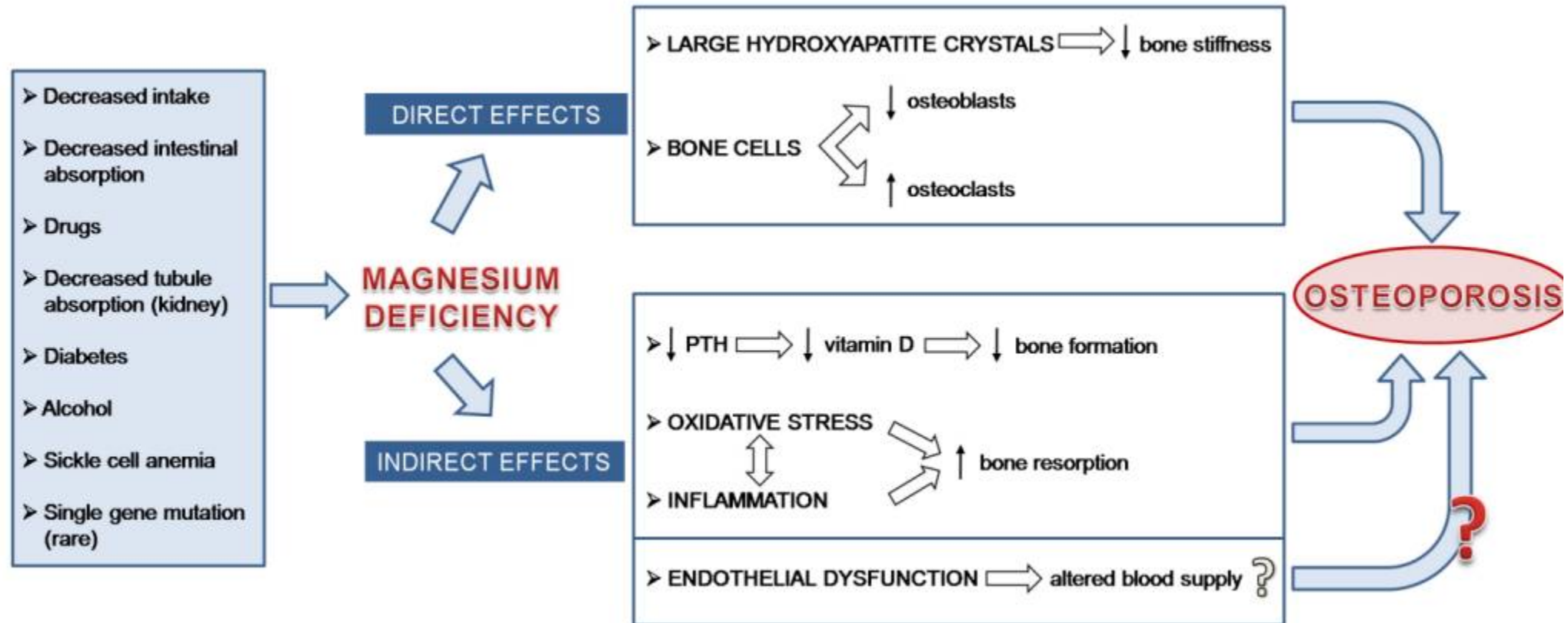
- Zajišťuje funkci Na^+/K^+ ATPázové pumpy
- Brání vstupu Ca^{2+} do buněk
- ↓ excitabilitu myokardu, nervosvalové dráždění
- Součástí **struktury kostí** (na povrchu hydroxyapatitu), nutný pro funkci **osteoblastů**, ↓ množství **osteoklastů**

NÚ: vyšší dávky - průjem, podráždění GIT, ↓ TK, svalová slabost a letargie

Dávkování: 350 mg / den

- Při nedostatku 1000 mg, u chronického nedostatku je nezbytná denní aplikace min. po dobu 4 týdnů

Hořčík



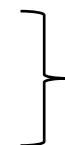
Antiresorpční léčiva

Útlum osteoklastické aktivity

- Sekundárně i osteoblastické kostní novotvorby

Krátkodobý účinek: ↑ objemu kostní hmoty

Dlouhodobý účinek: zpomalení úbytku kostní hmoty



↑ mineralizace kostí

↑ mechanická odolnost

Bisfosfonáty

Hormonální terapie

Denosumab

Bisfosfonáty

MÚ: Vysoká afinita ke krystalům hydroxyapatitu v kostech, vazba na **osteoklasty**

- **Inhibice a apoptóza osteoklastů**

NÚ: ↓ **mineralizace kostí** (inhibice růstu hydroxyapatitu), inhibice **vstřebávání vápníku** ze střeva

Dělení dle poměru mezi žádoucím inh. úč. na osteoklastickou resorpci a nežádoucím snížení mineralizace:

- **1. generace** (stejný poměr mezi oběma účinky): **etidronát, klodronát**
- **2. generace** (výhodnější poměr): **pamidronát, tiludronát**
- **3. generace** (nejvýhodnější vlastnosti): **ibandronát, zoledronát, risedronát, alendronát, minodronát**

Bisfosfonáty

Farmakokinetika

- P.o. nebo i.v. inf.
- **Nízká absorpce** ze střeva (1 %), dále sníženo přítomností **potravy** (hlavně s vápníkem)
 - Užívat nalačno
 - 1 hod nejíst
 - Denní dávku vápníku vynechat, nebo až v 2. polovině dne
- Inkorporace do kostí, **dlouhodobá kumulace** až několik let
 - **Přerušění léčby** po 3-5 letech, poté 1-3 roky pauza (podle markerů kostní remodelace)
- Nepodléhají biotransformaci, nevázaná část vylučována močí či stolicí nezměněná

Bisfosfonáty

NÚ

- Nauzea, zvracení, zácpa nebo průjem
- Osteonekróza čelisti
- ↑ hodnot transamináz
- Možné narušení kostní mikroarchitektury
- **P.o.:** silná iritace jícnu (po požití setrvat 30 min ve vzpřímené poloze)
 - KI: poruchy jícnu

Bisfosfonáty

Alendronát

- Nejvyšší afinita ke kostnímu minerálu
- P.o., 1x týdně

Risedronát

- P.o., 1x týdně

Ibandronát

- Jeden z nejúčinnějších
- P.o. (1x měsíčně), i.v. (po 3 měsících)

Zoledronát

- I.v., 1x ročně

Hormonální terapie

Estrogeny (estradiol) – substituce u postmenopauzálních žen

- **Účinek:** ↓ osteoresorpce, ↓ apoptóza osteoblastů, ↑ absorpce Ca ve střevě, antagonismus parathormonu
- P.o., transdermálně
- Metabolizace v játrech na **estron**, enterohepatální cirkulace
- **NÚ:** vzácně bolesti hlavy, GIT obtíže, nevolnost, pocit napětí v prsech, změny hmotnosti, silnější a delší menstruační krvácení, edémy (retence tekutin), tromboembolické komplikace, nádory endometria, prsu
- **LI:** induktory CYP450 (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz)

Hormonální terapie

Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)

- Agonisté / antagonisté, působí selektivně pouze na některé tkáně
- **Raloxifen**
 - Působí agonisticky na estrogenní rec. v kostní tkáni
 - Antagonista v prsní tkáni
 - P.o.
 - **NÚ:** zvýšené riziko tromboembolických příhod, prohloubení klimakterických symptomů
 - V ČR dostupný pouze v mimořádném dovozu
- **Bazedoxifen**
- **Tibolon**

Denosumab

Biologické léčivo

MÚ: humánní monoklonální protilátka proti **RANK-ligandu**

- *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*
- Váže se na **RANK** receptory (na povrchu osteoklastů) → aktivuje osteoklasty
- → **Inhibice osteoklastů a kostní resorpce**

S.c., po 6 měsících

Osteoanabolická léčiva

Stimulace osteoblastů, podpora anabolismu kosti

Teriparatid

Stroncium-ranelát

(Fluoridy)

Anabolické steroidy

Teriparatid

Obsahuje fragment lidského **parathormonu**

MÚ:

- Stimulace osteoblastů
- ↑ **absorpce vápníku** ve střevě (přes ↑ produkce kalcitriolu)

S.c., 1x denně (max. 2 roky)

NÚ: závrať, tachykardie, nauzea, zácpa, svalová slabost, křeče v lýtkách

Použití: těžká forma osteoporózy

- Selhání antiresorpční léčby
- Současná dlouhodobá terapie glukokortikoidy

Stroncium-ranelát

Vysoká **afinita ke kostní tkáni**, ze které se jen pomalu uvolňuje

MÚ: není zcela objasněn, **stimuluje proliferaci osteoblastů**

V organismu se nemetabolizuje, vylučuje se ledvinami i GIT, $t_{1/2}$ 60 h

P.o., nalačno

NÚ: **GIT** obtíže (nauzea, průjem), bolesti hlavy, alergické reakce, dermatitidy, riziko tromboembolismu

Fluoridy

Již nepoužívány

P.o. – fluorid sodný, fluorofosforečnan disodný

MÚ: stimulace osteoblastů k syntéze kostní matrix, ↓ resorpce kosti, rychlé zesílení trámčité kostní hmoty

NÚ:

- Osteomalacie, dezorganizace kostní architektury, mikrofraktury
- Dráždění žaludeční sliznice (uvolněnou HF)

Hormonální terapie

Anabolické steroidy – deriváty testosteronu

- Předcházejí kostní ztrátě, ↑ **osteogenezi**, anabolické účinky na **svalovou hmotu**
- Běžně užívané **u starších svalově ochablých pacientů, u kachexie**
- **P.o.:** metandrostenolon, oxymetolon, oxandrolon, stanozolol, metenolon acetát, metyltestosteron, **testosteron-undekanoát**
- **I.v.:** nandrolon dekanóát, nandrolon fenylpropionát, metanolon enantát, **testosteron propionát, testosteron-undekanoát**
- **NÚ**
 - **Muži:** plešatost, atrofie varlat, neplodnost a impotence, hypertrofie až karcinom prostaty
 - **Ženy:** hirsutismus, hlubší hlas, padání vlasů, poruchy menstruačního cyklu