

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Moderní přístupy k léčbě osteoporózy
Modern approaches to osteoporosis treatment

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce: Doc. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

Autorka: Lenka Krátošková

Studijní program: Farmacie

Hradec Králové 2009

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

V Hradci Králové dne:

Lenka Krátošková

Poděkování:

Na tomto místě bych chtěla poděkovat panu doc. PharmDr. Františku Štaudovi, Ph.D. za jeho trpělivost a odbornou pomoc. Dále bych chtěla poděkovat panu Martinu Krátoškovi za jeho trpělivost a velkou podporu během celého období, kdy tato práce vznikala, a také za jazykovou a stylistickou úpravu textu.

Shrnutí

Osteoporóza je v současné době jedním z nejčastějších metabolických onemocnění skeletu, které je charakterizované poruchou mechanické odolnosti kosti a vyšším rizikem zlomenin. Cílem léčby osteoporózy je zlepšit nebo alespoň udržet množství a kvalitu kostní hmoty a zabránit tak zlomeninám. Existují dvě základní skupiny léčiv užívaných v léčbě osteoporózy: léčiva s antiresorpčními účinky a léčiva s osteoanabolickými účinky. Do první skupiny patří především bisfosfonáty, léčiva ze skupiny hormonální substituční terapie a kalcitonin. Hlavním osteoanabolickým léčivem je teriparatid. Výjimečným léčivem je stroncium ranelát, protože působí zároveň antiresorpčními i osteoanabolickými účinky.

Summary

At present osteoporosis is the most frequent metabolic disease of skeleton, which is characterized by failure of bone mechanical resistance and higher risk of fracture. The purpose of osteoporosis treatment is to raise or at least to sustain volume and quality of bone mass and to prevent it before fracture. There are two basic groups of drugs used in osteoporosis treatment: drugs with antiresorptive effects and drugs with osteoanabolic effects. In the first group there are bisphosphonates, drugs from hormonal substitute therapy and calcitoninum. The mainly oteoanabolic drug is teriparatid. The unusual drug is strontium ranelate, because it operate with antiresorptive and osteoanabolic effects simultaneously.

OBSAH

Úvod	6
1 Morfologie a fyziologie kosti	7
1.1 Funkce kosti.....	7
1.2 Stavba kosti	7
1.3 Osifikace.....	9
1.4 Remodelace kosti.....	11
1.4.1 Patologie remodelace.....	12
1.5 Metabolismus vápníku.....	14
2 Postupy léčby osteoporózy	17
3 Léčiva užívaná k prevenci a terapii OP	21
3.1 Vápník	21
3.2 Vitamin D	22
3.3 Antiresorpční a osteoanabolická léčiva	24
3.3.1 <i>Léčiva s antiresorpčními účinky</i>	24
3.3.1.1 Bisfosfonáty.....	25
3.3.1.1.1 Alendronát	29
3.3.1.1.2 Risendronát.....	30
3.3.1.1.3 Ibandronát.....	31
3.3.1.1.4 Zolendronát.....	32
3.3.1.2 Hormonální substituční terapie (HRT)	33
3.3.1.2.1 Estrogeny	34
3.3.1.2.2 Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM).....	36
3.3.1.3 Selektivní regulátory tkáňové estrogení aktivity (STEARs)	37
3.3.1.4 Kalcitonin	37
3.3.2 <i>Osteoanabolická léčiva</i>	39
3.3.2.1 Teriparatid	40
3.3.3 <i>Léčiva s antiresorpčními a osteoanabolickými účinky</i>	41
3.3.3.1 Stroncium ranelát.....	41
3.3.4 <i>Další léčiva</i>	42
Závěr.....	44
Seznam použité literatury	45

Úvod

Cílem této práce je postihnout prostřednictvím přehledu a charakterizace jednotlivých léčiv moderní přístupy k léčbě osteoporózy, která je v současné době nejrozšířenějším kostním onemocněním v České republice i ve světě. V první části práce jsou proto stručně popsány základní mechanismy probíhající v kostní tkáni, neboť právě patologickými změnami těchto mechanismů dochází ke vzniku osteoporózy i dalších kostních onemocnění. Druhá část práce si už všímá procesu léčby pacienta: zaměřuje se především na vhodné algoritmy, pomocí nichž lze s využitím dostupných informací o stavu daného pacienta určovat charakter následující léčby konkrétního typu osteoporózy. Třetí a nejdůležitější část práce se pak věnuje moderním léčivům osteoporózy. Zde je hlavním záměrem uvést charakteristiky příslušných léčiv, popsat jejich rozdělení do jednotlivých skupin, v rámci těchto skupin stanovit jejich nejvýznamnější zástupce a nakonec blíže představit povahu a působení těchto vybraných zástupců.

Základní metodou práce je v tomto případě komparace dat a informací získaných na základě studia a excerptce příslušné odborné literatury. Za nejvýznamnější zdroj lze považovat jednotlivé klinické studie a jejich odborná hodnocení, které přinášejí dostatek empirických údajů k možnému srovnávání účinnosti zkoumaných léčiv. Dalším důležitým zdrojem byly různé články publikované lékařskými a farmaceutickými periodiky. Z využitých kompendií lze pak zmínit především práce *Základní a aplikovaná farmakologie* (Lincová, Farghali a kol.) a *Human anatomy* (Van De Graaff), a dále kolektivní dílo *Funkční anatomie člověka* (Dylevský, Druga, Mrázková; bližší údaje ke všem zmíněným kompendiím viz oddíl Seznam použité literatury).

1 Morfologie a fyziologie kosti

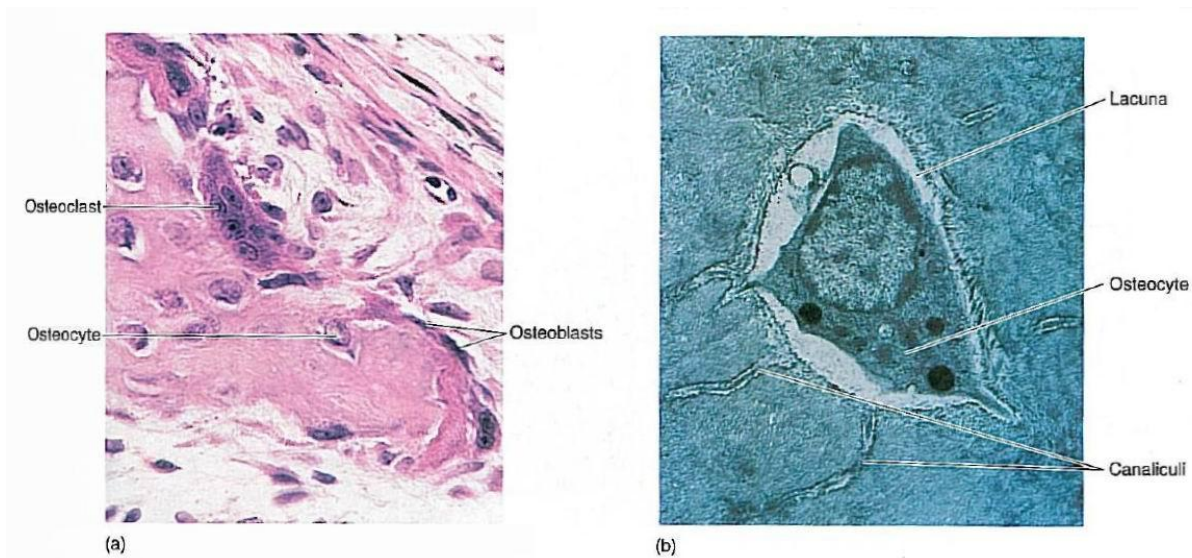
1.1 Funkce kosti

Kost je celoživotně metabolicky aktivní orgán, který plní důležité funkce: je mechanickou oporou, ochranou pro většinu důležitých orgánů, prostorem pro kostní dřev, dále zajišťuje homeostázu kalcia, účastní se úpravy acidobazické rovnováhy a zároveň plní funkci depozita minerálů v organismu (1).

1.2 Stavba kosti

Kostní tkáň je typ opěrného pojiva s mineralizovanou mezibuněčnou hmotou. Tvoří ji několik typů buněk: osteoblasty, osteocyty a osteoklasty (obr. 1a) a dále amorfní a vláknitá mezibuněčná hmota. *Osteoblasty* jsou buňky s poměrně dlouhými výběžky, pomocí nichž jsou ve vzájemném kontaktu. Pomocí těchto výběžků se uskutečňuje látková přeměna kosti. Osteoblasty mají bohatou výbavu organel, kterou však postupně redukují, výběžky částečně zatahují a mění se na protáhlé, vřetenovité osteocyty. V kosti jsou tedy současně přítomné osteoblasty i osteocyty. Osteoblasty se v kosti vyskytují hlavně tam, kde dochází k novotvorbě, popřípadě přestavbě kostí. V dospělém věku proto nejsou osteoblasty v kosti rozloženy rovnoměrně - mezi 20. a 45. rokem obsazují pouze 2 - 8% kostní tkáně. Osteoblasty produkují kolagenní vlákna a amorfní proteoglykanovou mezibuněčnou hmotu. Produkci enzymů, např. alkalické fosfatázy, se také podílejí na mineralizaci kostní tkáně. Jejich buněčný produkt nazýváme osteoid. *Osteocyty* se spíše účastní uvolňování minerálů z kostní tkáně a jsou proto součástí regulačních mechanismů udržujících kostní matrix a hladinu vápníku v tělních tekutinách - především v krevní plazmě. Doba života osteocytů je přibližně 20 let. Rozpadlé osteocyty se již nenahrazují a drobné prostírky, ve kterých buňky leží, zůstávají prázdné. *Osteoklasty* jsou obrovské buňky s množstvím jader a jsou přítomné tam, kde dochází k přestavbě kosti, která je vždy provázena resorpcí kostní hmoty. Produkují kyselou fosfatázu a kolagenázu. Pomocí těchto enzymů pak uvolňují kostní minerály a rozrušují strukturu základní hmoty. *Mezibuněčná hmota kostí* je tvořena svazky kolagenních vláken (kolagen I), které jsou stmelovány základní amorfní hmotou. Ta obsahuje i specifické glykoproteiny (sialoprotein, osteokalcin), které mohutně vážou vápník, takže základní kostní matrix je mineralizována.

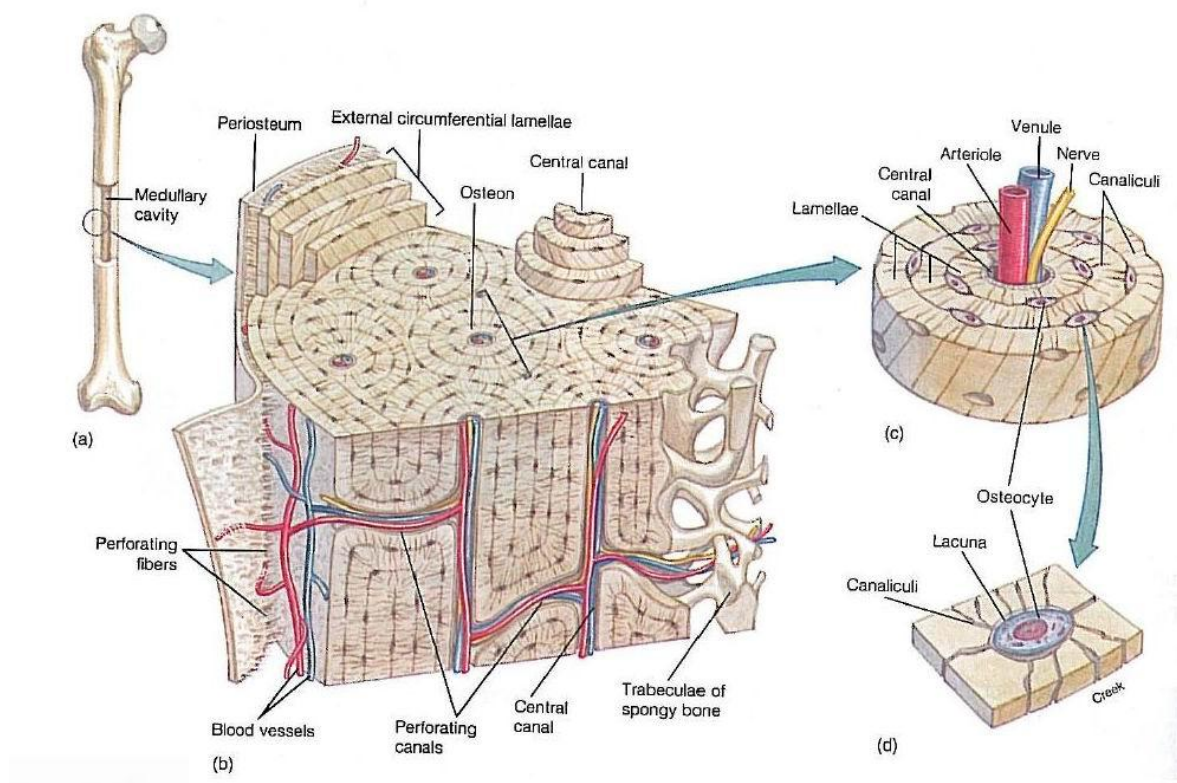
Minerály tvoří kostní hmotu přibližně z 65%, a to zejména prostřednictvím krystalitových jehlic fosforečnanu vápenatého. Obsah minerálů je u různých kostí různý, ale obecně platí, že méně jsou mineralizovány kostní trámce než kostní lamely (1).



Obr. 1. Typy kostních buněk - osteoblasty, osteocyty a osteoklasty (a); vyobrazení lakuny s osteocytem uvnitř (b) - Zdroj obrázku (25).

Z hlediska mikroskopické stavby kosti, která vychází z prostorového uspořádání kostní tkáně, rozlišujeme vrstevnatou, lamelární kost a vláknitou, fibrilární kost (2). *Lamelární kost* je základem většiny části skeletu, zvláště dlouhých a plochých kostí. Je zastoupena dvěma typy, kortikálním a trabekulárním. Kortikální nebo také kompaktní kost formuje vnější stěnu kostí a tvoří $\frac{3}{4}$ veškeré kostní hmoty (obr.2a). Základní stavební a funkční jednotkou kompaktní kosti je osteon (viz obr. 2b). Je tvořen komplexem buď koncentricky uspořádanými trubcovitými lamelami anebo destičkovitými lamelami, které jsou soustředné kolem centrálního (tzv. Haversova) kanálku (obr.3). Stěnu osteonu tvoří trubcovité lamely, v jejichž stěnách jsou vyhloubeny lakuny (obr.1b), ve kterých jsou uloženy bohatě rozvětvené osteoblasty nebo osteocyty (obr. 2c,d). Z hlediska tvorby rozlišujeme dva typy osteonů, trubcovité a destičkovité (1). Trabekulární nebo také sponginózní kost je složena z trámců (trabekul) a z plotének, jejichž stavba je prakticky stejná jako stavba lamel osteonů. Směr průběhu a uspořádání trabekul odpovídá trajektoriím spojícím místa největšího zatížení kosti. Kostní architektura je tedy celkové uspořádání průběhu trámců a lamel sponginózy v kosti. Kostní obrat probíhá v obou typech kostí podle různé míry a velikosti kostní ztráty. *Fibrilární kost* je první kostí vznikající primární osifikací chrupavčitého skeletu plodu. V dospělosti je její využití

omezeno na některé hrbolky, kostní výběžky a drsnatiny, a to především v místě svalových úponů. Fibrilární kost se skládá z plsti kolagenních vláken, mezi kterými jsou mělké prohlubně, lakuny, ve kterých leží rozvětvené kostní buňky (osteoblasty nebo osteocyty). Na rozdíl od lamelární kosti nemá univerzální směrovou pevnost. Vlákna jsou spíše orientovaná ve směru, ve kterém je daný hrbolek zatěžován, a v tomto směru také vykazují určitou mechanickou pevnost (2).



Obr. 2. (a) náčrt femuru ukazuje průřez kostní kompaktní do dřevnaté dutiny
 (b) soustava osteonů uspořádaných uvnitř diafýzy kosti
 (c) zvětšený pohled na osteon s osteocyty uvnitř lakun a koncentrických lamel
 (d) osteocyt uvnitř lakuny

Zdroj obrázku (25).

1.3 Osifikace

Kosti se vyvíjejí z vazivového nebo chrupavčitého modelu procesem osifikace, kostnatěním. Tvoří-li se kostní tkáň z vaziva, jde o desmogenní osifikaci, vzniká-li z chrupavky, jde o osifikaci enchondrální. *Desmogenní osifikace* vychází z kondenzátu mezenchymových buněk, které se na počátku osifikačního procesu diferencují na buňky schopné produkovat kostní hmotu, osteoblasty. Osteoblasty vyprodukovaná hmota

postupně kalcifikuje a osteoblasty uzavírá; ty se postupně mění na osteocyty. Ostrůvky vznikající kostní tkáň se stále zvětšují, splývají ve větší celky a vzniká základ trámčité, sponginózní kosti. Mezenchymové buňky, které zůstávají mezi kostními trámcí a nediferencují se ani na osteoblasty, ani na osteoklasty, dávají vznik buňkám kostní dřevě. Na povrchu kalcifikovaného a později osifikovaného kostního modelu se z mezenchymových buněk vytváří okostice. Při *enchondrální osifikaci* krátkých kostí vzniká v centru osifikační jádro a odtud pokračuje osifikace na periferii. Z chrupavčitého modelu nakonec vzniká fibrilární kost, pokrytá slabou vrstvou chrupavčitých buněk. Z okolního vaziva se tvoří okostice a teprve po jejím vzniku zmizí poslední chrupavčitý lem na povrchu kosti. Kompakta krátkých kostí se tvoří až později, z hlubokých vrstev okostice. Na povrchu chrupavky se v perichondriu aktivují vazivové buňky, ze kterých se diferencují osteoblasty, produkující základní mezibuněčnou hmotu. Mineralizací této hmoty postupně vzniká budoucí kostní kompakta. Uprostřed chrupavky dochází k degeneraci a k rozpadu chondrocytů a ke vrůstání krevních kapilár z povrchu kosti. Stěna vrůstajících kapilár je tak zdrojem osteoprogenitorových buněk, jejichž transformací vznikají v centru chrupavky osteoblasty. V místě rozpadajících se chrupavčitých buněk pak vzniká v chrupavce primární dřevná dutina, která se postupně rozšiřuje ke koncům budoucí kosti. Osteoblasty v centrální části chrupavčitého modelu dávají vzniknout kostním trámcům, které vytvářejí i houbovitou strukturu budoucích kloubních konců kosti. Vznikající plášťová a sponginózní část kosti není ještě kostí definitivní, jde teprve o fibrilární kost. Vznik fibrilární kosti je výsledkem procesu primární osifikace. Odbourávání a znovuvýstavba kosti se několikrát opakuje, až vznikne tvarově a strukturně definitivní lamelární a sponginózní kost. Tento děj je považován za sekundární osifikaci (1).



Canaliculi
Osteocyte within a lacuna
Central canal
Lamella

Obr. 3. Kostní tkáň vlevo pod elektronovým mikroskopem, vpravo na mikrofotografii. Lakuny (LA) vytvářejí prostory pro osteocyty, které jsou vzájemně spojeny kanálkami (CA), uprostřed s Haversovým kanálem - Zdroj obrázku (25).

Osifikace v kloubních hlavicích vychází z tzv. sekundárních osifikačních center, což jsou ostrůvky primární kostní tkáně vznikající v centru chrupavčitých kostních hlavic. Osifikace se šíří všemi směry, takže původní chrupavčitý model kosti je postupně přetvářen na vlastní kost. V procesu osifikace zůstává chrupavka zachována pouze na rozhraní primárních a sekundárních center. Tato chrupavka je pro dlouhé kosti chrupavkou růstovou, fýzou. Dlouhé kosti mají dvě klasické růstové chrupavky, kdežto krátké a ploché mají pouze jednu. Fýza zajišťuje růst kosti do délky a vytvořením můstku mineralizované kostní tkáně sponginózou se aktivita fýzy zastavuje. Po zastavení růstu postupně celá chrupavka osifikuje. K zániku fýz dochází mezi 15. a 21. rokem, kdy dochází i k postupné zástavě růstu těla. Růst kosti do šířky se děje přirůstáním kosti apozicí z hlubokých vrstev periostu a endostu. Dochází tak k přikládání nově tvořené tkáně ke tkáni starší. Tento typ růstu ovšem vyžaduje stálou tvarovou opravu, takže rostoucí kost prochází trvalou remodelací (1).

1.4 Remodelace kostí

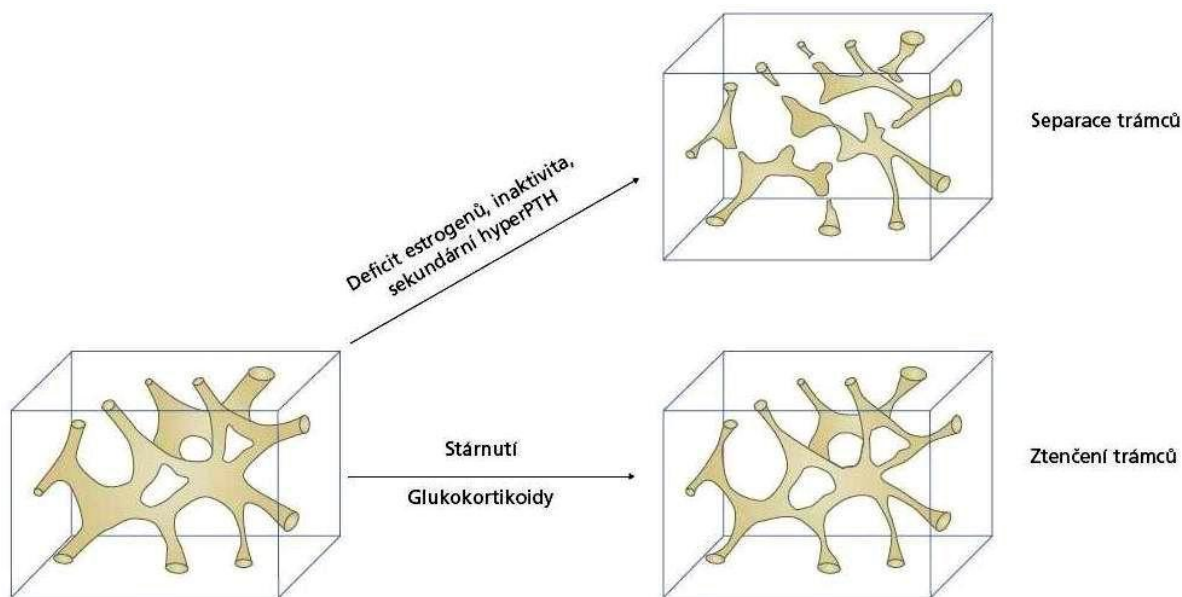
Kostní obrat označovaný jako remodelace kosti probíhá dvěma procesy. Kostní resorpcí, aktivitou osteoklastů a kostní formací (aktivitou osteoblastů). V dětství a v dospívání převažuje kostní formace nad kostní resorpcí, jde tedy o modelaci kostí. V dospělosti jsou oba procesy vyvážené. Pokud je však mezi těmito dvěma procesy rovnováha porušena, může docházet k osteoporóze, při níž převažuje osteoresorpce, anebo k osteopetróze, kdy převažuje osteoformace. Mnohem častější poruchou bývá však osteoresorpce. K remodelaci dochází v diskrétních úsecích nazývaných kostní remodelační jednotky. Na podkladě mikrotrhlin v stárnoucí kosti osteoklasty a osteocyty zahajují proces osteoresorpce. V tomto stadiu jsou významné tzv. lining cells, které se stáhnou z povrchu kosti a vyšlou signály k prekurzorům osteoklastů (např. tzv. osteoprotegerin ligand), a dojde tak následně ke zvýšení počtu a aktivity osteoklastů. Aktivované osteoklasty pak rozpouštějí kostní minerál a degradují osteoid, čímž odstraňují starou a poškozenou kost (3). Vytváří se tak resorpční kavita. Osteoklasty jsou nakonec eliminovány apoptózou. Do vyhloubené kavity pak prostřednictvím lining cells migrují osteoblasty, které do kavity

uloží zcela stejné množství nové organické kostní matrix, a tak se vytváří nový osteoid. Ten pak mineralizuje ve dvou stupních. Po rychlé primární mineralizaci trvale pokračuje pomalá sekundární mineralizace, díky které se obsah minerálu zvýší až o 60% (4).

V těle je vytvářeno několik velmi důležitých látek, které přímo i nepřímo regulují aktivitu a diferenciaci nezralých prekurzorů i již zralých buněk osteoklastické a osteoblastické řady. Osteoklasty jsou aktivovány zejm. parathormonem (PTH), prostaglandiny řady E, vitamínem D, růstovými faktory, γ -interferonem a IL-1. Osteoblastická aktivita je stimulovaná pohlavními hormony, růstovými hormony a kalcitoninem (6). Celý remodelační cyklus trvá kolem 4 měsíců. Remodelace probíhá jak v kortikální, tak v trámčité kosti. U zdravých dospělých osob se takto obnovuje trámčitá kost přibližně ve dvouletých intervalech a celý skelet pak asi po 10 rocích (2). Novotvorba kosti ale postupně klesá již od 40. roku věku. Důvodem je postupný pokles životnosti osteoblastů a zvýšení adipogeneze na úkor osteogeneze. Úbytek kostní hmoty má pak dvě různé možnosti průběhu: dezintegraci mikrostruktury kosti a ztenčování kostních trámců. Zpravidla se obě možnosti kombinují (5).

1.4.1 Patologie remodelace

Osteoporóza i většina dalších metabolických onemocnění skeletu jsou důsledkem déletrvající narušené rovnováhy mezi kostní resorpcí a novotvorbou. Typicky negativní nerovnováhu kostní remodelace, charakterizovanou nadměrnou kostní resorpcí, navozují ve vyšším věku tři hlavní faktory. U žen je to již kolem 50. roku věku rychlý pokles produkce estrogenů, dlouhotrvající sekundární hyperparatyreóza, kterou navozuje nedostatek vápníku v potravě a nedostatečné zásobení vitamínem D, a imobilizace nebo nízká fyzická aktivita. Naopak negativní nerovnováhu kostní remodelace charakterizovanou nepřiměřeně nízkou kostní novotvorbou navozuje nadměrná koncentrace glukokortikosteroidů, imobilizace a také fyziologické stárnutí osteoblastů. Důsledkem dlouhodobé negativní nerovnováhy kostní remodelace je úbytek kostní hmoty a zhoršování její kvality. Klinicky významným důsledkem těchto poruch je snížení mechanické odolnosti kostí a zvýšení rizika jejich zlomenin (4).



Obr. 4. Při zrychlené osteoresorpci a při snížené novotvorbě kosti nastávají změny mikroarchitektury kosti, dochází k dezintegraci její mikrostruktury a ke ztenčování kostních trámčů - Zdroj obrázku (5).

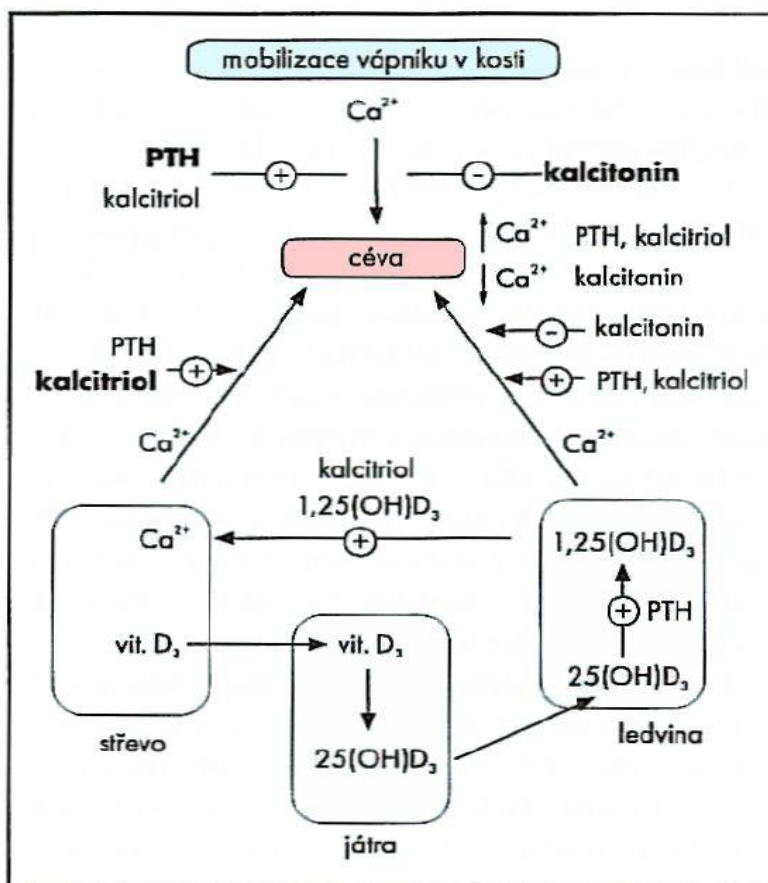
Estrogeny upravují remodelaci kosti a zajišťují optimální rovnováhu mezi tvrdostí a elasticitou kosti (5). Při jejich nedostatku se urychluje tvorba osteoklastů a prodlužuje se období jejich aktivity. Zároveň v osteoblastech a ve stromálních buňkách kostní dřeně dochází ke zvýšení produkce řady cytokinů, jako jsou interleukiny (IL-1, IL-6, IL-7, IL-11, IL-15, IL-17), tumor nekrotizující faktor- α (TNF- α), faktor stimulující tvorbu makrofágových kolonií (M-CSF) a ligand aktivující receptor pro jaderný faktor kB (RANKL), a následně se zahajuje kaskáda tvorby signálních molekul, které vedou ke zvýšení exprese genů odpovídajících za diferenciaci a maturaci prekurzorů osteoklastů, za aktivaci dospělých osteoklastů a za jejich ochranu před apoptózou. Tvorba řady jiných faktorů v kostních buňkách je naopak při deficitu estrogenů snížena. Týká se to například osteoprotegerinu (OPG), který patří mezi inhibitory cytokinů. Osteoblasty nejsou schopné vytvářet přiměřené zvýšení kostní novotvorby při takto nadměrné osteoklastické resorpci, a tak se vytváří hlubší resorpční kavity. V důsledku toho se během každého remodelačního cyklu vytváří méně nové kostní hmoty, než jí bylo osteoklasty odstraněno, což vede ke ztenčování kostních trámčů, které jsou více perforovány a separovány (obr. 4). Životnost osteocytů zkracuje také deficit osteogenů a nadbytek glukokortikosteroidů. Osteocyty svými buňkami komunikují s osteoblasty na povrchu kosti a signalizují v případě nutnosti lokální reparace mikropoškození. Lining cells pak částečnou degradací kolagenu umožní

přichycení osteoklastů k povrchu kosti a zahájení lokální remodelace. Apoptóza osteocytů je proto nejenom příčinou zhoršení odpovědi osteoblastů na mechanické podněty, ale také příčinou zhoršeného rozpoznání mikropoškození ve stárnoucí kosti a tím snížení schopnosti obnovovat její kvalitu. S postupujícím věkem se proto kostní mikropoškození kumulují rychleji, než jsou odstraňovány osteoklastickou resorpcí. Následně klesá i mechanická odolnost kosti a zvyšuje se riziko zlomeniny. Důsledky deficitu estrogenů, sekundární hyperparatyreózy, snížené schopnosti rozpoznat mikropoškození a také menší životnosti osteoblastů se mohou různě uplatňovat v kompartmentu trámčů nebo endostální, intrakostální a periostální kosti (4). Značný vliv na remodelaci má i dostatečné zatížení kosti: pokud je tato zátěž nedostatečná nebo chybí, je osteoresorpce chaotická a novotvořená kost nemá potřebnou mikroarchitekturu (5).

1.5 Metabolismus vápníku

Kostní metabolismus je součástí integrovaného metabolického systému, který zahrnuje nejen samotné kosti, ale i gastrointestinální trakt, ledviny a extracelulární prostor. Mezi hlavní minerální složky kosti patří vápník a fosfor. V organismu dospělého člověka se nachází asi 1-2 kg vápníku a 1 kg fosforu, které jsou uloženy převážně v kostech. Homeostáza těchto minerálů je do značné míry dynamická, protože mezi kostní tkání a extracelulární tekutinou probíhá stálá výměna vápníku a fosforu. Kostní zásoba vápníku je jeho základním rezervoárem v organismu a je také hlavním zdrojem vápníku pro udržení jeho konstantní koncentrace plazmě. Plazmatická koncentrace vápníku se udržuje ve velice úzkých mezích 2,2 - 2,6 mmol/l a koncentrace vápníku uvnitř buňky je asi 1000 - 10000krát nižší. Pokud nestačí k udržení plazmatické koncentrace vápníku jeho dodávka trávicím ústrojím spolu s reabsorpcí v ledvinových tubulech, dochází k aktivaci osteocytů a osteoklastů a tím také k mobilizaci vápníku v kostech. Hladina vápníku v krvi pak tímto způsobem ovlivňuje množství a kvalitu kostní hmoty. Konstantní koncentrace vápníku v plazmě je řízena hormonálně třemi hlavními (tzv. kalciotropními) faktory: parathormonem, kalcitoninem a hormonální formou vitamínu D (obr. 5). Při udržování vápníkové homeostázy jak za fyziologických, tak za patologických stavů se ovšem uplatňují i další hormony, např. estrogeny, glukokortikoidy, thyreoidální hormony, prolaktin, insulin a růstové hormony (7). Vápník se z lumen střeva do nitra erytrocytů dostává po koncentračním gradientu iontovými kanály nebo pomocí přenašeče.

Z enterocytů je dále transportován proteiny vázajícími vápník, které jsou regulovány aktivní formou vitamínu D - kalcitriolem. Existuje také transport pasivní, na vitamín D nezávislý. Zde se pak jedná o prostou nebo facilitovanou difuzi mezi enterocyty. Aby se vápník mohl účastnit difuze nebo se dostat do nitra enterocytu, musí se nacházet v rozpustné ionizované formě vápenatého iontu Ca^{2+} nebo musí být vázán v malých organických molekulách, které jsou schopny procházet stěvnou. Prostředí ve střevě a přítomnost potravy ovlivňuje rozpustnost vápníku ve střevním obsahu a tím i jeho vstřebávání. Vznik málo rozpustných sloučenin vápníku (např. fosfátů) snižuje vstřebávání vápníku, naopak s vápníkem dobře rozpustné sloučeniny tvoří např. mléčné proteiny a aminokyseliny (8).



Obr. 5. Schéma úlohy kalciotropních hormonů při udržování vápníkové homeostázy. Parathormon (PTH) mobilizuje vápník v kostech a zvyšuje jeho transport do krve, kalcitonin naopak kostní resorpci inhibuje snížením aktivity osteoklastů a kalcitriol ($1,25(\text{OH})\text{D}_3$, $1\alpha,25(\text{OH})\text{cholecalciferol}$) stimuluje vstřebávání vápníku z trávicího ústrojí do krve urychlením transportu vápníku přes střevní sliznici - Zdroj obrázku (7).

Nejvýznamnějším regulátorem metabolismu vápníku je *parathormon*. Tento polypeptid o 84 aminokyselinách je tvořen v buňkách příštítných tělísek. Při poklesu jeho zastoupení v plazmě je uvolňován z vezikul, kde se střeďává. Jeho sekreci řídí kalciový senzor v membráně buněk příštítných tělísek, který funguje na principu zpětné vazby. Parathormon zvyšuje koncentraci plazmatického vápníku tím, že zvyšuje reabsorpci iontů Ca^{2+} v distálním ledvinovém tubulu, mobilizuje vápník v kostech a jeho transport do krve, zvyšuje vstřebávání vápníku z intestinálního traktu a nepřímým účinkem stimuluje syntézu kalcitriolu ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, tj. $1\alpha,25$ -dihydroxycholecalciferol). Kostní vápník je mobilizován tak, že parathormon aktivuje osteoklastickou resorpci kosti a současně inhibuje aktivitu osteoblastů a zvyšuje transport vápníku do krve (8).

Přirozeným oponentem parathormonu je *kalcitonin*, polypeptid složený z 32 aminokyselin, který je tvořen z prekurzorů v parafolikulárních C-buňkách štítné žlázy. Hlavními cílovými buňkami jsou osteoklasty, které obsahují ve své buněčné membráně specifické receptory, prostřednictvím kterých kalcitonin snižuje osteoklastickou aktivitu, a tím inhibuje kostní resorpci. Ovlivňuje nejenom funkci osteoklastů, ale i jejich množství a délku přežívání. V ledvinách snižuje reabsorpci vápníku a fosforu, takže svým působením na kost a na ledviny snižuje plazmatickou koncentraci vápníku a fosforu v plazmě (8).

Vitamin D zvyšuje vstřebávání vápníku a fosforu ze střeva (nejúčinnější je v tomto případě kalcitriol, který zvyšuje transport vápníku přes intestinální sliznici indukcí calcium-binding proteins (CBP) a urychluje prostup vápníku přes membrány kartáčového lemu a mitochondriálních membrán). Blíže o něm bude pojednáno v kapitole o jednotlivých léčivech (9).

2 Postupy léčby osteoporózy

Osteoporóza (OP) je systémovým metabolickým onemocněním skeletu charakterizovaným poruchou mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin. Zlomeniny jsou závažným zdravotním a sociálním problémem z důvodu časté hospitalizace, zhoršení kvality života, sociální závislosti, invalidizace nebo i úmrtí pacienta. Naprostá většina zlomenin u žen po 55. roce a u mužů po 65. roce jsou zlomeniny osteoporotické. V České republice je osteoporózou postiženo kolem 400 000 žen a 200 000 mužů a každý rok prodělá přibližně 20 000 osob zlomeninu obratle a kolem 18 000 osob zlomeninu kyčle. Pro srovnání: farmakologickou léčbu osteoporózy absolvuje jen kolem 30 000 nemocných (5).

K objasnění určitého postupu léčby je důležité nastínit, jaké jsou způsoby ovlivňování vývoje osteoporózy v rámci prevence a farmakologické léčby. Prevence osteoporózy je primární a sekundární. Cílem *primární prevence* je umožnit během dětství a dospívání vytvoření maxima kostní hmoty, kterou genetická výbava daného jedince dovoluje. Velkou roli zde hraje přiměřená fyzická aktivita, dostatečný příjem vápníku a bílkovin, zásobení vitamínem D a C a nakonec i toxické vlivy prostředí (například kouření, těžké kovy, nadměrný příjem fosfátů) (8).

U *sekundární prevence osteoporózy* jde o zabránění ztrátám kostní hmoty, které jsou nejčastěji důsledkem fyziologického poklesu estrogenů po menopauze, nevhodného životního stylu nebo některých onemocnění. Také zde je důležité zajištění dostatečné fyzické aktivity, která stimuluje osteoblasty k novotvorbě kostní hmoty. Vhodným prostředkem prevence je zejm. pravidelná rychlá chůze (alespoň 4 hodiny denně). Velmi důležitá je také prevence pádů, což je multifaktoriální oblast, k níž mj. úprava prostředí, podpůrné zdravotní pomůcky a úprava ostatní léčby. Zcela samozřejmé postavení tu zde má dostatečný přívod vitamínu D a vápníku, které také vždy doplňují i přímou léčbu OP (8).

Cílem léčby OP je zlepšit anebo alespoň udržet množství a kvalitu kostní hmoty a zabránit tak zlomeninám. Významnými rizikovými faktory jsou míněny: zlomenina prodělaná po 50. roce života, zlomenina u příbuzného v první linii, hmotnost pod 58 kg, kouření a užívání glukokortikoidů po dobu delší než 3 měsíce, dále také genetické vybavení, nedostatečné zásobení vitamínem D apod. (5).

Výsledky studií vztahujících se k různým léčivům umožňují stratifikovat farmakologickou léčbu tak, aby individuálně respektovala přinejmenším stupeň úbytku kostní hmoty, věk a přítomnost prevalentní zlomeniny. Je na místě zvažovat též dlouhodobý vliv léčby na kvalitu kosti, protože různé léky se liší svým mechanismem účinku na kost, a proto rozdílně ovlivňují její kvalitu. Protože osteoporóza z důvodu své chronické povahy vyžaduje dlouhodobou léčbu, je stratifikace léčby spolu s individuálním posouzením celkové bezpečnosti a reálnosti mnohaletého užívání léku velmi potřebná (16).

Dále je třeba rozlišovat primární osteoporózu a různé typy sekundární osteoporózy, protože podle typu osteoporózy je určována farmakologická léčba. U *primární osteoporózy*, kdy je u dospělých mužů a žen s osteopenií potvrzena dostatečná produkce pohlavních hormonů, nejsou přítomny příčiny sekundární OP, nedošlo k fraktuře a není zrychlena kostní remodelace, postačuje suplementovat přiměřený přívod vápníku (potravou) a vitamínu D (potravou a insolací). Pokud již dochází ke zrychlenému úbytku kostní hmoty, u osob pod 70 let je vhodná léčba raloxifenem nebo jiným antiresorpčním léčivem spolu s doplňováním vápníku a vitamínu D. Pokud jde o osobu starší 70ti let s prevalencí zlomeniny a body mass density (BMD) kyčle je menší než -2,5 T-skóre, je vhodná léčba aminobisfosfonáty nebo jinými antiresorpčními léčivy spolu se suplementací vápníku a vitamínu D. U velmi těžkých případů osteoporózy se dvěma a více prevalenčními zlomeninami, kdy BMD proximálního femuru je menší než -3 T-skóre, se používají osteoanabolická léčiva, např. teriparatid, opět společně s vitamínem D a vápníkem (16).

Významným opatřením je pravidelné a přiměřené zatěžování skeletu pohybem. Příčiny vzniku *sekundární osteoporózy* jsou známé a podle toho jsou také rozlišeny jednotlivé typy sekundární osteoporózy. Jedná se zejm. o OP endokrinní, gastrointestinální, polékovou, osteoporózu z imobilizace a dále o OP způsobenou různými hematologickými, hepatologickými nebo nefrologickými onemocněními. Pokud není prokázáno jiné metabolické nebo nádorové onemocnění skeletu, ale je prokázána některá z příčin sekundární OP, je nutné léčit základní onemocnění. Totéž platí také u osteomalacie a osteodystrofie (24).

Primární prevence zlomenin je vhodná u dospělých žen a mužů s osteopenií a zrychleným úbytkem kostní hmoty. Podobná zásada platí také u žen v prvních letech po menopauze. V takových případech je metodou první volby *hormonální substituční terapie*. Existují však i její alternativy jako selektivní regulátory tkáňové estrogenní aktivity (STEARs), z nichž nejvýznamnější je tibolon. U žen, které hormonální přípravky po

menopauze nemohou užívat, a u žen, které ukončily hormonální léčbu, je účinná dlouhodobá léčba *rалoxifenem*, zástupcem selektivních modulátorů estrogenových receptorů (16).

Poměrně vysoké je riziko první *zlomeniny obratle*, která hrozí ženám mladším 70 let. V tomto věku utrpí za jeden rok zlomeninu obratle 1,3% českých žen. Naproti tomu je riziko *zlomeniny proximálního femuru* až do 70 let věku velmi nízké. Pokud ženy mladší 70 let již trpí OP (která je chronickým onemocněním), budou s velkou pravděpodobností potřebovat dlouhodobou terapii s příznivým účinkem na kost a také na jiné tkáně. Riziko první zlomeniny obratle prokazatelně klesá u žen léčených *rалoxifenem*, z bisfosfonátů *alendronátem* a *risedronátem*. Při rozhodování o mnohaleté léčbě mladších pacientek je nutná opatrnost z toho důvodu, že bisfosfonáty nejen nadměrně snižují osteoresorpce, ale snižují také novotvorbu kosti. *Rалoxifen* je proto u této skupiny považován za léčivo první volby (5).

Druhou skupinu tvoří pacientky *ve věku do 70 let*, u nichž je riziko další zlomeniny obratle vysoké. Při rozhodování o léčbě žen v této věkové skupině je hlavním cílem předejít další zlomenině obratle. V klinických studiích se riziko nové zlomeniny obratlů prokazatelně snižovalo při léčbě *risedronátem* o 31%, *alendronátem* o 48%, *ibandronátem* o 62%, *stroncium ranelátem* o 41%, *kalcitoninem* o 38% a *rалoxifenem* o 30%. Naproti tomu žádný z uvedených léků prokazatelně nesnižoval riziko zlomenin proximálního femuru, ale protože v této věkové skupině jsou pády a tedy i zlomeniny femuru málo časté, je daná informace méně významná. Pro zmíněnou skupinu pacientů je výběr léků široký a je proto možné přihlížet k jejich dlouhodobé snášenlivosti, rozdílnému mechanismu účinku na kvalitu kosti a příznivým účinkům na jiné tkáně. Vzhledem k očekávané délce života pacientek i zde platí potřeba opatrnosti při dlouhodobém užívání léků, které nadměrně snižují remodelaci kosti (5).

Z antiresorpčních léků jsou u nemocných s vysokým rizikem zlomeniny proximálního femuru léčbou první volby aminobisfosfonáty. Pro pacientky starší 70 let s prokázanou osteoporózou (BMD nižší než $-2,5$ T-skóre), které již prodělaly některou z osteoporotických zlomenin a je vysoce pravděpodobné, že prodělají během dalších 10 let zlomeninu kyčle, je dlouhodobá medikamentózní léčba OP podpořena i ekonomickým hlediskem. Náklady na léčbu zlomeniny proximálního femuru se totiž v zemích Evropské unie během prvního roku po úrazu odhadují u jednoho pacienta ve věku 60–80 let na 250–400 tisíc Kč. Nejúspěšnějšími přípravky, které jsou schopné zvrátit průběh nemoci a zvýšit množství a kvalitu kostní hmoty, jsou léčiva stimulující novotvorbu kosti. Z těchto léků je

k léčbě postmenopauzální osteoporózy registrován teriparatid, což je fragment přirozeného parathormonu, který zachovává jeho přirozenou biologickou účinnost na kalciofosfátový a kostní metabolismus. Zajišťuje tvorbu normální organické kostní matrix v trámčité i kortikální kosti a významně zvyšuje endokortikální i periostální apozici kosti. Teriparatid je však vzhledem k jeho vysoké ceně vyhrazen zatím jen pro léčbu těžké postmenopauzální osteoporózy (5).

3 Léčiva užívaná k prevenci a terapii OP

3.1 Vápník

Vápník je společně s vitamínem D součástí základní léčby osteopenického nebo osteoporotického onemocnění. V rámci léčby lehčích onemocnění může být suplementován pouze vápník s vitamínem D, v těžších případech je pak vápník s vitamínem D podáván společně s farmakologickou léčbou (7). (K metabolismu vápníku viz kapitola 3.)

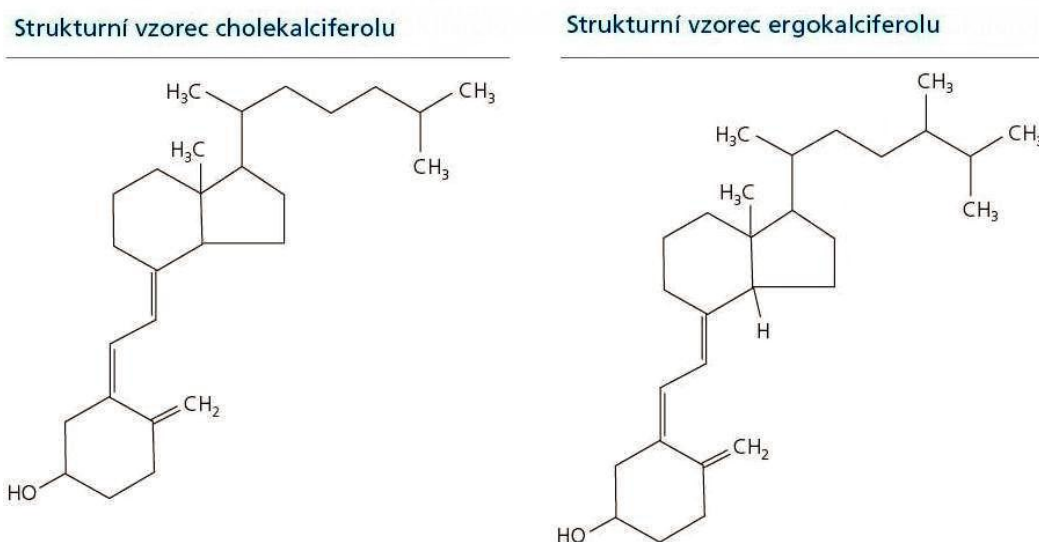
Denní potřeba vápníku u dětí ve věku do 6 měsíců je 0,1 g/kg, do 6 let 0,4-0,65 g, mezi 6-10 lety 0,6-0,85 g a mezi 10-20 lety 0,75-1,30 g. U 13-16letých chlapců se doporučuje 1,1-1,5 g vápníku denně. Po 18. roce lze přívodem vápníku a cvičením zvýšit obsah minerálu ve skeletu o více než 5%. U žen je důležité zajištění dostatečného zásobení organismu vápníkem během těhotenství a laktace. Nezbytná je také přiměřená produkce pohlavních hormonů během dospívání. U dětí je účinnost absorpce vápníku kolem 75%, v dospělosti je jen 30–50% a po 66. roce dále klesá s věkem. Schopnost střeva absorbovat vápník klesá při deficitu sexagenů a vitamínu D a při hyperkortikalismu, v přítomnosti kyseliny fytové a šťavelové, při nadměrném množství vlákniny a solí hořčíku, draslíku a sodíku. Aby se zužitkovalo co nejvíce podaného vápníku, je vhodné ho podávat při jídle a v dávkách 500 mg nebo menších. Doporučený denní přívod vápníku činí u žen před menopauzou a u mužů do 65 let věku celkově 1 g denně, u žen po menopauze a u starších mužů je to pak 1,5 g denně. Tento přívod má být zajištěn u všech nemocných OP, a to i při další medikamentózní léčbě (5).

Přibližně od 25. - 30. roku života do menopauzy/andropauzy není potřeba vápníku zvýšená a obvykle je stačí pokrýt strava. Výjimkou jsou těhotné a kojící ženy, u kterých je potřeba vyšší, a které by proto jeho dostatečnému příjmu měly věnovat zvýšenou pozornost, aby u nich nedocházelo ke ztrátám kostní hmoty. S rostoucím věkem u většiny lidí klesá příjem vápníku ve stravě, což zvyšuje riziko vzniku osteoporózy. Naopak dostatečné množství vápníku významně snižuje riziko obratlových fraktur, u mimoobratlových fraktur nejsou výsledky studií jednotné. Pozitivní vliv vápníku na kost snižuje kouření (8).

Vhodným zdrojem vápníku jsou mléčné výrobky, především kysané (např. jogurt nebo kefir), protože kyselé prostředí napomáhá jeho lepšímu vstřebávání. Kysané mléčné výrobky jsou také lépe stravitelné než sladké mléko, obsahují totiž stravitelnější bílkoviny a méně laktózy. Koncentrace vápníku v mléce nezávisí na obsahu tuku (na rozdíl od vitaminů rozpustných v tucích, jejichž obsah se při odtučňování mléka snižuje) (8).

3.2 Vitamin D

Vitamin D je označení pro komplex látek steroidní povahy, které se rozpouští v tucích. Aktivní forma vitaminu D, kalcitriol, se podílí na udržování hladiny vápníku v krvi a ovlivňuje jeho vstřebání z potravy. Proto je nezbytné přijímat ho v dostatečném množství stejně jako vápník. Kalcitriol vzniká v několika krocích z prekurzorů přijímaných potravou. V potravě přijímáme vitamin D₃ (cholecalciferol) a vitamin D₂ (ergocalciferol) (obr. 6). Ergocalciferol se v kůži vlivem ultrafialového záření přemění na cholecalciferol. Ten se následně mění na účinnou formu vitaminu D, v prvním kroku v játrech (na 25-hydroxy-vitamin D) a v druhém kroku v ledvinách (na 1 α ,25-hydroxy-vitamin D = kalcitriol). Mezi nejúčinnější syntetické deriváty cholecalciferolu patří již zmíněný kalcitriol, dále alfakalcidol (1 α -hydroxycholecalciferol) a pro údajné antiproliferativní účinky se někdy využívají také deriváty kalcipotriol a takalcitol (7).



Obr. 6. Strukturní vzorec cholecalciferolu (vitaminu D₃) vlevo a ergocalciferolu (vitaminu D₂) vpravo - Zdroj obrázku (9).

Vitamin D zůstává spolu s kalcielem základem léčby osteoporotického onemocnění. Úlohou vitaminu D je udržovat koncentraci vápníku v extracelulárním prostoru. Vitamin D mobilizuje vápník uložený v kostech a snižuje jeho exkreci ledvinami tím, zvyšuje reabsorpci vápníku v tubulech. Pro účinek v kostní tkáni se nejvíce využívají jeho aktivní metabolity. Jejich cílovými buňkami jsou osteoklasty, ve vyšších dávkách i osteoblasty. Nejdůležitějším účinkem vitaminu D je však urychlení maturace osteoklastů a nepřímá stimulace jejich aktivity (9).

V ČR nejsou zatím stanovena doporučení pro dávkování vitaminu D. Běžnou praxí je podávání vitaminu D ve formě ergokalciferolu či cholekalciferolu (bez rozlišení účinnosti forem vitaminu D) dětem do jednoho roku věku, resp. do dvou let (u dětí narozených v zimním období). Pro další věková období doporučení pro příjem vitaminu D chybí, pouze se v příslušné literatuře uvádí, že by bylo vhodné užívat vitamin D v hodnotách 200–400 IU/den, u starších pacientů je preferováno množství 800 IU. Doporučená denní dávka pro postmenopauzální ženy a ženy s osteoporózou je 400-800 IU (viz obr. 7). Tato dávka zpomaluje úbytek kostní hmoty a u osob s nízkým denním příjmem vápníku a s deficiencí vitaminu D prokazatelně snižuje riziko nevertebrálních zlomenin (o 24 až 50%) a zlomenin kyčle (o 29%) (5). Taková dávka je už také schopna zvýšit koncentraci kalcidiolu, snížit koncentraci sérového PTH a zvýšit svalovou sílu. V České republice však chybí poučení obyvatelstva o nezbytnosti dostatečného příjmu vitaminu D nejen při osteoporóze, ale zejména jako prevence tohoto onemocnění. Nedostatečný přísun vitaminu D spolupůsobí i při vzniku dalších chorob, jako například diabetes mellitus 2. typu, kolorektálního karcinomu nebo cystické fibrózy (9).

Věk	Muži	Ženy
0–6 měsíců	200 IU/den	200 IU/den
7–12 měsíců	200 IU/den	200 IU/den
1–3 roky	200 IU/den	200 IU/den
4–8 let	200 IU/den	200 IU/den
9–13 let	200 IU/den	200 IU/den
14–18 let	200 IU/den	200 IU/den
19–50 let	200 IU/den	200 IU/den
51–70 let	400 IU/den	400 IU/den
71 let a starší	600 IU/den	600 IU/den
Těhotné	–	200 IU/den
Kojící ženy	–	200 IU/den

Obr. 7. Adekvátní denní příjem vitaminu D. Tabulka udává doporučení pro americkou populaci, protože pro ČR tato doporučení dosud neexistují - Zdroj obrázku (9).

Vitamin D, a zejména 1 α -hydroxy-vitamin D, se uplatňují nejen přímým účinkem na osteoblasty, ale také úpravou myopatie navozené hypovitaminózou D a následně snížením rizika pádů, tedy i zlomenin (5).

3.3 Antiresorpční a osteoanabolická léčiva

Léčiva působící přímo antiresorpčně nebo osteoformačně se začínají podávat většinou již při manifestní nebo diagnostikované počínající osteoporóze. Tato léčiva dělíme podle mechanismu účinku na skupinu léčiv tlumících osteoresorpci (tj. léčiv inhibujících aktivitu osteoklastů - tzv. antikatabolické přípravky) a na skupinu léčiv, která stimulují kostní novotvorbu a působí primárně na osteoblasty (tzv. osteoanabolická léčiva). V dosavadní praxi moderní léčby osteoporózy jednoznačně převládají léky antiresorpční/antikatabolické (10).

Mezi léky, která mají antiresorpční účinky, patří bisfosfonáty, selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM), estrogeny a kalcitonin. K lékům s osteoformačním účinkem pak řadíme především teriparatid a dále také fluoridy a androgeny, které se však užívají velmi omezeně. Mimořádným léčivem je stroncium ranelát, který působí antiresorpčními i osteoformačními účinky zároveň (9).

3.3.1 Léčiva s antiresorpčními účinky

Pokud je osteoporóza zjištěna včas a riziko zlomenin není příliš vysoké, stačí upravit stupeň remodelace kosti antiresorpčními léky a suplementací vitamínem D a vápníkem, čímž se zabrání zhoršování mikroarchitektury kosti. Antiresorpční léčba je zatím v praxi dostupnější, výrazně levnější a tedy i mnohem častější než léčba osteoanabolická. Všechna léčiva s antiresorpčními účinky (tj. antiosteoresorpční antikatabolická léčiva) mají dvojfázový účinek na kost. Činnost osteoklastů a osteoblastů je úzce propojena, ale díky antiresorpčním léčivům je útlum činnosti osteoblastů opožděn za útlumem osteoresorpce a činností osteoklastů přibližně o půl roku. To stačí k tomu, aby se remodelační prostor kostní osteoresorpční kavity, erodované nejdříve osteoklasty, vyplnil novou kostní matrix, která pak následně mineralizuje. V prvním roce antiresorpční léčby proto může nárůst nové kostní hmoty dosáhnout přibližně 1–3%. Po této první fázi se ustavuje nová rovnováha mezi odbouráváním a novotvorbou kosti a objem kosti se

obvykle nemění. Následná účinná anti-resorpční léčba tuto rovnováhu dokáže udržet a navíc zachovává mikroarchitekturu kosti (ani kostní trámečky se dále zrychleně neztenčují a neperforují). Čím užívaný lék více tlumí osteoresorpci, tím větší podíl kostních povrchů zůstává v klidové fázi, protože klesá aktivační frekvence, a tím delší je tedy období sekundární mineralizace. Souběžně se také zvyšuje BMD. Většinou však antikatabolické léky nenavozují tak výrazné snížení aktivační frekvence a umožňují zachovat přiměřenou obnovu kostní hmoty. Jde především o léky, které se vážou na receptory estrogenů na osteoblastech a zde snižují produkci cytokinů a zvyšují produkci inhibitorů cytokinů, zejména osteoprotegerinu. Estrogeny, tibolon a raloxifen tímto fyziologickým mechanismem upravují remodelaci kosti do rozmezí hodnot u žen před menopauzou, ale netlumí nadměrně aktivitu osteoblastů a umožňují průběžné nahrazování staré a málo elastické hmoty novou, plně funkční tkání. Kalcitonin, inhibitory katepsinu K a některé další vyvíjené léky dočasně tlumí aktivitu osteoklastů a tím osteoklastickou osteoresorpci, ale také dovolují, aby se v zachovaných intaktních osteoklastech vytvářel faktor, který aktivuje osteoblasty (11).

3.3.1.1 Bisfosfonáty

Všechny bisfosfonáty (BF) jsou syntetickými analogy endogenního pyrofosfátu a mají velmi výrazný účinek na metabolismus kostní tkáně. Mají vysokou afinitu ke krystalům hydroxyapatitu v kostech a jejich velice důležitou vlastností je, že se selektivně váží na obnažená aktivní místa určená pro nasednutí osteoklastů, čímž účinně zpomalují kostní resorpci. Mechanismus jejich účinku spočívá v inhibici aktivity osteoklastů, omezení vstupu osteoklastů do kosti a navození jejich apoptózy. Dále bisfosfonáty také snižují produkci některých cytokinů ovlivňujících kostní metabolismus, snižují mineralizaci prostřednictvím inhibice růstu krystalů hydroxyapatitu a inhibují vstřebávání vápníku ze střeva a buněčný růst osteoklastů díky svému cytotoxickému účinku (7).

Nejčastěji jsou bisfosfonáty používány k léčbě glukokortikosteroidy vyvolané osteoporózy, postmenopauzální osteoporózy, senilní osteoporózy, Pagetovy choroby, nádorem vyvolané hyperkalcémie a osteolytických metastáz kostí (12).

V současnosti jsou k dispozici tři generace bisfosfonátů. Mezi nimi je patrný rozdíl v poměru působení žádoucího (potlačování osteoklastické resorpce kosti) a nežádoucího (útlum kostní mineralizace). Do první generace bisfosfonátů můžeme řadit etidronát a klodronát. U obou těchto látek je poměr mezi oběma účinky zhruba stejný. Do druhé

generace již řadíme léčiva s výhodnějšími účinky: jedná se zde o pamidronát a alendronát. Z hlediska léčby pak mají nejvýhodnější vlastnosti zástupci třetí generace, k nimž patří ibandronát, zolendronát, risendronát, alendronát, minodronát a cimadronát (13). Druhou a třetí generaci tvoří vesměs aminobisfosfonáty, což jsou léčiva novější, která mají oproti starším léčivům 1. generace výrazně výhodnější účinky (12).

Bisfosfonáty je však v tomto případě výhodnější členit podle mechanismu účinku. Takovým způsobem lze vytvořit tři jejich základní skupiny. Bisfosfonáty *první skupiny* neobsahují dusík - mohou tedy být inkorporovány do fosfátových řetězců sloučenin obsahujících ATP a ty následně vytváří s ATP jeho nehydrolyzovatelný analog navozující apoptózu osteoklastů. Do této skupiny patří např. etidronát, klodronát nebo tiludronát. Ve *druhé a třetí* skupině najdeme látky, které svým mechanismem účinku působí především na farnesyldifosfátsyntázu (FPP syntáza), což má za následek inhibici prenylace malých proteinů vázajících GTP (guanosintrifosfát) v osteoklastech a narušení jejich cytoskeletu. V tomto případě se pak jedná o takzvané aminobisfosfonáty. Výlučně do *druhé* skupiny patří alkylované aminobisfosfonáty jako např. pamidronát, alendronát či ibandronát, které inhibují katalytickou aktivitu farnesyldifosfátsyntázy. Do *třetí* skupiny pak řadíme heterocyklické aminobisfosfonáty, které narozdíl od aminobisfosfonátů druhé skupiny stabilizují konformační změny enzymu farnesyldifosfátsyntázy. Ze zástupců zde můžeme jmenovat např. risendronát a zolendronát (11).

Všechny aminobisfosfonáty se váží poměrně velmi specificky na kostní minerál, zatímco v jiných tkáních jsou jejich koncentrace zanedbatelné. Účinnost a mechanismy působení na kost se podstatně liší v závislosti na postranních řetězcích molekuly. Při vzájemném srovnání se bisfosfonáty díky své struktuře váží na kost ve vzestupném gradientu vazby: klodronát - etidronát - risendronát - ibandronát - alendronát - pamidronát - zolendronát (11).

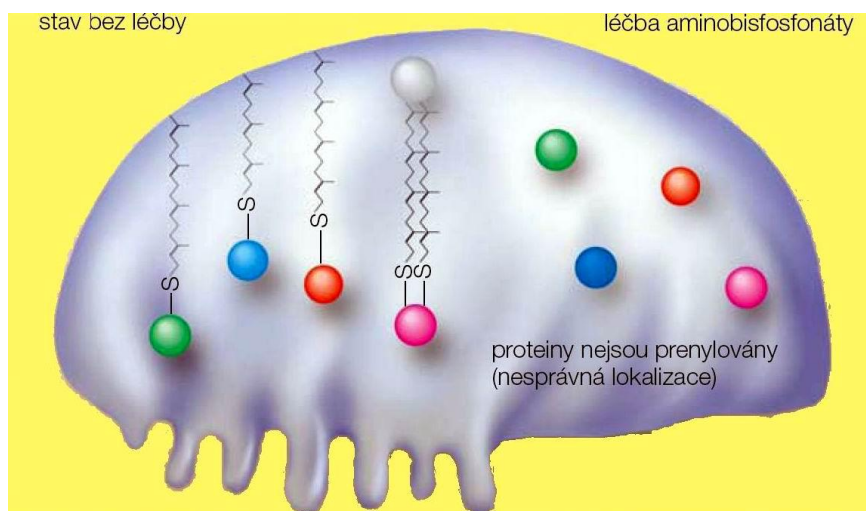
Afinita bisfosfonátů ke kostnímu minerálu závisí především na postranních řetězcích jejich molekuly. Důležitou roli hraje v této vazbě trojrozměrná konfigurace a orientace dusíkové skupiny. Navíc je strukturou určeno také množství, které se může navázat na povrch krystalu hydroxyapatitu. Silnější vazba na minerál tedy může vyrovnávat nižší inhibici farnesyldifosfátsyntázy v porovnání s jiným aminobisfosfonátem. Následně se aminobisfosfonát dostává z krevního oběhu do kontaktu s kostními buňkami a s minerálem a po nasednutí osteoklastu na kostní povrch se díky nízkému pH v resorpční lakuně disociuje od minerálu, načež může být včleněn do osteoklastu a zabudován do kostní hmoty. Na postranních řetězcích molekuly závisí také biologický účinek

aminobisfosfonátů. Jejich farmakodynamickým účinkem je inhibice osteoklastické resorpce, ke které dojde po včlenění bisfosfonátu do osteoklastu (obr. 8) (12).

bisfosfonát	relativní potence
etidronat	1
clodronat	10
tiludronat	10
pamidronat	100
alendronat	500
ibandronat	1 000
risedronat	2 000
zoledronat	10 000

Obr. 8. Srovnání bisfosfonátů podle relativní potence inhibice resorpce - Zdroj obrázku (12).

Inhibice katalytické aktivity farnesyldifosfátsyntázy, která je jedním z klíčových enzymů mevalonátové metabolické cesty syntézy cholesterolu, způsobuje v důsledku nedostatečnou syntézu difosfátů nutných pro tvorbu izoprenoidních lipidů, jež jsou nezbytné pro posttranslační modifikaci malých proteinů vázajících guanosin trifosfát (GTP). Hromadění GTPáz vede k poruše morfologie i funkce osteoklastů a porušuje také jejich adhezi k mineralizované kostní matrix (obr. 9). Aminobisfosfonáty tak po včlenění do osteoklastů inhibují jejich funkce a navozují jejich apoptózu (11).



Obr. 9. Schematické znázornění: funkční osteoklast bez podávání bisfosfonátů (levá strana) a osteoklast s narušenou funkcí cytoskeletu bisfosfonáty, která vede k zábraně uchycení osteoklastu na povrch kosti (pravá strana) - Zdroj obrázku (14).

Cílem léčby OP je předcházet první a všem dalším zlomeninám bezpečně a bez velkých nákladů, tedy i snižovat celkovou morbiditu a mortalitu. Ženy s OP mají ve věku kolem 50 a více let již zvýšené riziko fraktur, a to dokonce i tehdy, je-li jejich absolutní riziko fraktury v následujících pěti letech nízké. Ženy s OP bez fraktur i s frakturami by tedy měly být léčeny. Farmakoterapii je však třeba zahajovat jen u pacientů reálně ohrožených zlomeninou. Dalším problémem je také délka trvání léčby. Léčba by měla být podávána vždy dlouhodobě a bez přestávek, protože tak snižuje remodelaci i kostní ztrátu a zpomaluje progresi strukturálního poškození a zvýšeného rizika fraktur. Nejčastěji se objevuje zvýšení BMD během prvních 2 let, přestože k přírůstku BMD dochází i při protražované léčbě např. ALN. Jestliže se BMD zvýší do normálních hodnot, je na místě zvážit přerušování léčby na 12-24 měsíců nebo snížit dávku léčiva. Efekt bisfosfonátů na redukci remodelace je perzistentní, protože látka je v kosti přítomná stále a uvolňuje se během remodelace (14). Suplementace vápníkem a vitamínem D je zde vhodná už před zahájením léčby a je nutnou trvalou součástí léčby všemi AMP jako prevence hypokalcémie, navozené podáním ABP (12).

Možné nežádoucí účinky aminobisfosfonátů závisejí na dávce, frekvenci podávání a dosažené lokální koncentraci a mohou se uplatňovat zejména ve skeletu, ledvinách, játrech, zažívacím traktu a slezině. Klodronát, ibandronát a zolendronát např. navozují apoptózu buněk karcinomu prsu. U pacientů s Pagetovou kostní chorobou a osteoporózou se při dodržení doporučeného způsobu podávání jako významný nežádoucí účinek uvádí reakce akutní fáze, projevující se nejčastěji horečkou, bolestí kostí a svalů, pocením atd. (až u 10%), která se objeví zpravidla do 3 dnů po první dávce a spontánně odeznívá do 2 až 7 dnů. Iritace sliznice jícnu a žaludku pozorovaná při denním perorálním podáváním ABP se prakticky neobjevuje při užívání ABP doporučeným způsobem (ráno nalačno, zapít dostatečným množstvím čisté vody a 30-60 minut nejíst a nelehat si) (11). V současné době, kdy je na trhu dostupná léková forma aplikovatelná 1x týdně (ALN, RIS), jsou nežádoucí gastrointestinální účinky spíše výjimečné. Snášenlivost při aplikaci 1x týdně je obecně velmi dobrá a při problémech vyskytujících se při léčbě je třeba nejprve hledat problém v doplňkové substituční terapii. Problémy působí obvykle effervescentní formy kalcia. Dále není vhodné užívat nesteroidní antirevmatika, především kyselinu acetylsalicylovou (12).

Základní indikační oblastí BF jsou stavy se zvýšeným kostním obratem či ztrátou kostní hmoty a hyperkalcemií. Z hlediska účinku na zvýšení BMD a snížení kostního

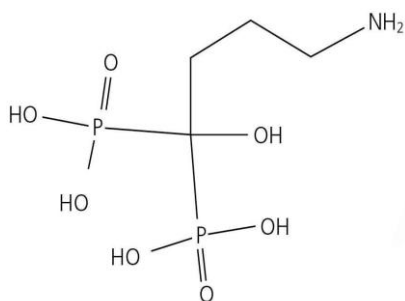
obratu jsou BF nejúčinnějšími léčivy zahrnujícími redukci rizika zlomenin, a to jak vertebrálních, tak nonvertebrálních (11).

Bisfosfonáty jsou dostupné ve dvou aplikačních formách: parenterální (intravenózní) a v perorální (tabletové). Intravenózní aplikace bisfosfonátů je s výjimkou ibandronátu a zolendronátu možná pouze formou infuze. U perorální aplikace je pak nutné zapít dostatečným množstvím čisté vody. Podávání přípravků s obsahem vápníku by mělo probíhat v odstupech minimálně čtyř hodin, nejlépe ve druhé polovině dne. Také běžná strava výrazně snižuje resorpci bisfosfonátů - odstup od ní by měl proto činit alespoň 30 minut. Po požití přípravku je pak nutné dalších 30 minut zůstat ve vzpřímené poloze. Pacient může stát, sedět nebo chodit, ale neměl by si lehnout. Alendronát nebo risendronát by rovněž neměly být zapíjeny minerální vodou, ale spíš vodou obyčejnou (12).

Ve studiích splňujících kritéria medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine) bylo prokázáno, že riziko fraktur obratlových těl snižují bisfosfonáty alendronát, risendronát, ibandronát a zolendronát (14).

3.3.1.1.1 Alendronát

Alendronát (ALN) (obr. 10) je preferenčně vychytáván v místech skeletu, kde probíhá osteoklastická resorpce kosti. Vazba alendronátu na kostní minerál patří ve srovnání s ostatními bisfosfonáty k nejsilnějším. Osteoklast pak postrádá zvlněný lem, dochází k poklesu osteoklastické resorpce kosti a v rámci provázanosti funkce osteoklastů a osteoblastů poklesá i novotvorba kostní hmoty. Výsledkem je zvýšení stupně mineralizace kosti, což vede ke zvýšení tvrdosti kosti. Tím je následně sníženo riziko zlomenin (14).



Obr. 10. Strukturní vzorec alendronátu - Zdroj obrázku (12).

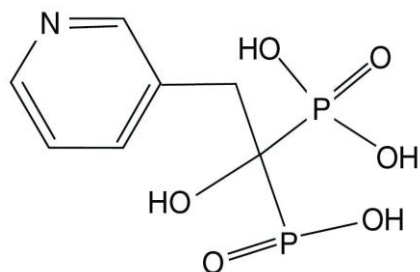
V klinických hodnoceních týkajících se alendronátu bylo prokázáno, že alendronát může snížit úroveň kostní resorpce s následným snížením kostní formace. V Roscherově studii se při vyšetřování kostních vzorků (z obratlů a žeber) v rámci preklinických studií na vepřích prokázalo, že v měřítku mikrometrů byla trámčitá kost po léčbě alendronátem jednotněji mineralizovaná, zatímco obsah minerálu a kolagenu se neodlišoval od kontrolních vzorků. Alendronát také prokazatelně snižuje riziko fraktury páteře o 50% a dále snižuje i výskyt mnohočetných páteřních fraktur (o 90%) u žen s osteoporózou, a to jak s frakturami, tak i bez fraktur na počátku léčby. S přihlédnutím k frakturám kyčle byly provedeny 2 studie s ALN a vykázaly snížení těchto zlomenin o 50%. Ve studii EPIC (Early postmenopausal intervention Cohort) byl pak po dobu 4 let zkoumán účinek dvou rozdílných denních dávek alendronátu: 2, 5 a 5 mg. Podávání 5 mg ALN vedlo k nárůstu BMD v páteři o 4% a v kyčli o 3%. Nárůst BMD byl srovnatelný s nárůstem, který bývá dosažen hormonální substituční terapií s estrogeny a gestageny (HRT). V dalších 5 letech se první skupina žen účastnila ještě prodloužení této studie: 52 žen dostávalo 5 mg ALN denně po dobu 5 let (skupina I), 56 žen dostávalo placebo po dobu 3 let a poté následovalo podávání ALN (5 mg denně) po dobu 2 let (skupina II) a 52 žen dostávalo ALN (20 mg) po dobu 2 let bez další terapie po následující 3 roky (skupina III). Na konci studie došlo u první skupiny k nárůstu BMD v oblasti páteře o 2,5% a v oblasti trochanteru o 3,2% a hodnoty celotělové denzity a denzity v oblasti krčku femuru byly v porovnání s hodnotami před léčbou stabilizovány. Ve druhé a třetí skupině byly po 5 letech hodnoty celotělové BMD a BMD v oblasti kyčle a páteře obdobné. Po vysazení BF v posledních třech letech ve skupině III došlo k poklesu BMD o 1,8-5,7% v porovnání s hodnotami před léčbou (14).

V indikaci léčby postmenopauzální OP je alendronát v ČR dostupný od r. 1996 ve formě tablet obsahujících 10 mg sodné soli kyseliny alendronové k dennímu užívání, od roku 2001 i ve formě tablet obsahujících 70 mg účinné látky k užívání 1x týdně (21).

3.3.1.1.2 Risendronát

Risendronát (RIS) je pyridinylový BF (obr. 11) se silným antiresorpčním účinkem. Lze ho využít při léčbě Pagetovy nemoci, mnohočetného myelomu a také v prevenci úbytku kostní hmoty v časném období po menopauze. V tomto směru byla uspořádána Harrisova studie s cílem zhodnotit účinnost každodenního podávání risendronátu na snížení výskytu zlomenin obratle i jiných kostí u žen po menopauze s anamnézou zlomeniny obratle. První skupina žen užívala 5 mg RIS denně, druhá 2,5 mg RIS denně a

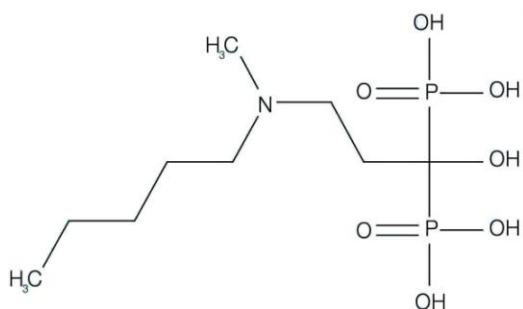
třetí skupina užívala kombinaci kalcia a vitamínu D. Většinu účastnic studie (86%) postihla nejméně 1 nová zlomenina obratle. Ve skupině léčené 5 mg RIS činilo snížení rizika zlomenin 41% ve srovnání s třetí skupinou a incidence nevertebrálních zlomenin byla o 39% nižší (14).



Obr. 11. Strukturální vzorec risendronátu - Zdroj obrázku (12).

3.3.1.1.3 Ibandronát

Ibandronát, (obr. 12) kyselina ibandronová (IBA), patří k nověji dostupným BF. Charakteristickou vlastností je zde selektivní účinek na kostní tkáň, zvláště specifická inhibice aktivity osteoklastů bez přímého ovlivnění kostní novotvorby. Absorpce ze střeva, podobně jako u jiných aminobisfosfonátů, je nízká (biologická dostupnost 0,6%) a klesá až o 90%, pokud se tableta neužívá nalačno. Po hodině od podání tablety strava již vstřebání neovlivňuje. IBA byl testován v mnoha studiích, jejichž primárním cílem bylo zjistit účinnost IBA v prevenci zlomenin a optimální denní dávkování (12).



Obr. 12. Strukturální vzorec ibandronátu - Zdroj obrázku (22).

Studie BONE byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, kde pacientky v jedné skupině dostávaly *placebo*, ve druhé skupině IBA perorálně *denně* v dávce 2,5 mg a ve třetí skupině IBA *intermitentně* s cílem prokázat účinnost střídavé dávky 20 mg perorálně podávaného IBA na snížení rizika nové zlomeniny obratle (20 mg ob den, 12

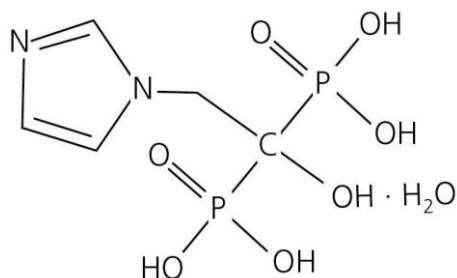
dávek, po 3 měsících opakování). Při srovnání obou léčených skupin se nárůst BMD příliš nelišil. BMD bederní páteře a proximálního femuru se zvýšila po 3 letech podávání 2,5 mg IBA o 6,5% a ve skupině s intermitentním dávkováním o 5,7%. Relativní riziko pro nové zlomeniny obratle bylo sníženo při denním podávání o 62% a při intermitentním podávání o 50%, což představuje největší relativní snížení ze všech BF používaných k léčbě OP. Ve studii BONE navodila stejná kumulativní dávka (225-240 mg každé tři měsíce) srovnatelné zlepšení BMD jako u denního užívání a způsobila také snížení rizika zlomenin stejně jako obdobné změny markerů kostní remodelace. IBA byl tedy prvním perorální bisfosfonátem, u kterého byla prokázána možnost prodloužit dávkovací interval na dobu delší než jeden týden (14). Velmi výhodné je proto souběžné podávání jedné tablety ibandronátu s dávkou 150 mg jedenkrát měsíčně. U nás je IBA dostupný v léčivém přípravku Bonviva (obr.13) (22).



Obr. 13. Léčivý přípravek Bonviva - Zdroj obrázku (22).

3.3.1.1.4 Zolendronát

Kyselina zolendronová (ZOL) je aminobisfosfonát, podobně jako předcházející ALN, RIS a IBA. Hlavní složkou postranního řetězce je zde imidazol (obr.14). Vysoce ceněnými účinky ZOL jsou antiproliferační působení, navozování apoptózy v řadě nádorových buněčných linií a inhibice angiogeneze v nádorech. Její přímé cytostatické účinky jsou již několik let využívány v onkologii, např. při léčbě mnohočetného myelomu, osteosarkomů a nádorových metastáz kostí. Velmi cenné jsou však také její účinky při terapii osteoporózy. Podává se parenterálně infúzí, společně se suplementací vápníku a vitamínu D, která je vhodná jako prevence hypokalcémie, navozené ZOL. Stejně jako ostatní aminobisfosfonáty také zolendronát inhibuje katalytickou aktivitu farnesyldifosfátsyntázy, ale zolendronát je v tomto ohledu řádově účinnější než ALN, RIS nebo IBA. Důsledkem tohoto mechanismu je inhibice přichycení osteoklastů na kostní povrch (12).



Obr. 14. Strukturální vzorec zolendronátu - Zdroj obrázku (15).

ZOL je v dávce 4 mg (Zometa) určena pro léčbu hyperkalcémie navozené nádorem s výskytem nebo bez výskytu metastáz. V dávce 5 mg (Adasta) je ZOL určena pro léčbu Pagetovy kostní choroby a postmenopauzální osteoporózy. Vždy se aplikuje intravenózně pomocí infuze, která by neměla trvat méně než 15 minut. Důležitá je dostatečná hydratace pacienta a 10 dní po podání se doporučuje podávat adekvátní doplňkovou dávku vitamínu D a adekvátní dávku vápníku (alespoň 500 mg 2x denně). ZOL je kontraindikována u pacientů s hypokalcémií, během těhotenství a kojení a při přecitlivělosti na ZOL. Při léčbě postmenopauzální OP se infuze 5 mg ZOL opakuje vždy po roce (15).

Zolendronát má současně terapii osteoporózy mimořádné postavení z několika důvodů: intravenózní podání jednou ročně zajišťuje 100% compliance, navíc bez nutnosti lačnění a setrvání ve vzpřímené poloze 30-60 minut. Tím se ZOL nabízí jako preferenční v léčbě starých pacientů s vysokým rizikem zlomeniny (vhodnost takového přístupu ověřila například studie Recurrent Fracture Trial). Riziko nové zlomeniny obratle je díky ZOL sníženo až o 55% a riziko neobratlové zlomeniny o 29%. Dalším významným přínosem je dlouhodobě zachovaná dostatečná aktivita osteoblastů oproti některým jiným AMP. Navíc je kyselina zolendronová výhodnou léčebnou možností pro pacientky s postmenopauzální OP a pro ty staré pacienty, kteří z různých důvodů nemohou dlouhodobě užívat perorální aminobisfosfonáty a přitom mají prokazatelně zvýšené absolutní riziko zlomenin (15).

3.3.1.2 Hormonální substituční terapie (HRT)

Hormonální substituční terapie si stále udržuje vedoucí postavení v léčbě akutního klimakterického syndromu, v léčbě a prevenci urogenitální atrofie a v prevenci postmenopauzální osteoporózy. Ostatní indikace, zejm. ty, které vyžadují velmi dlouhou dobu podávání, byly opuštěny vzhledem k některým nežádoucím účinkům (16).

Hormonální substituční terapie je první volbou u žen krátce po menopauze s osteopenií a zvýšenou osteoresorpcí, pokud ovšem není průkazné riziko nežádoucích účinků léčby. Léčba pak v takových případech nejen zabraňuje dalšímu úbytku kostní hmoty, ale prokazatelně snižuje riziko zlomeniny distálního předloktí, která je typickou osteoporotickou zlomeninou v tomto období (5).

V současné době rozlišujeme čistě *estrogenní substituční léčbu* (estrogenní terapie, ET), která obsahuje konjugované ekvinní estrogeny (CEE), 17 β -estradiol nebo estradiol valerát, a *estrogen-progestagenní kombinovanou léčbu* (estrogen-progestinová terapie, ET) Alternativou jsou *selektivní regulátory tkáňové estrogenní aktivity (STEARs)* zastoupené tibolonem, dříve pojímané jako typ HT (7).

3.3.1.2.1 Estrogeny

Estrogeny jsou steroidní hormony produkované ovariem a působí aktivací estrogenových receptorů v cílových tkáních. Jejich základní osmnáctiuhlíková steroidní struktura obsahuje aromatický kruh A. Toto aromatické jádro je podmínkou estrogenní aktivity také u látek nesteroidní struktury - např. derivátů stilbenu (diethylstilbestrol) a od této skupiny odvozených léčiv ze skupiny modulátorů estrogenových receptorů. Estrogenní aktivitu vykazují také fytoestrogeny (7).

Estrogeny lze dělit na přirozené, polosyntetické a syntetické. Mezi přirozené estrogeny patří estradiol, estron, estriol a estrogeny konjugované. Do skupiny polosyntetických estrogenů řadíme estery estradiolu: estradiol dipropionát, estradiol benzoát a estradiol valerát. Ze syntetických estrogenů je pak možné zmínit ethinylestradiol a mestranol. Jediným estrogenem, který u žen s intaktní dělohou nemusí být kombinován s progestinem, je estriol, přirozený estrogen s nízkou afinitou k estrogenovým receptorům endometria (7).

Existují dvě izoformy estrogenových receptorů označovaných jako estrogenový receptor α (alfa) a β (beta). Aktivace estrogenových receptorů α vede k indukci více než 500 estrogen-responzivních genů, aktivace β receptorů působí na indukci asi poloviny těchto genů inhibičně. Obě izoformy jsou ve většině částech tkání těla zastoupeny rovnoměrně. Ve tkáni krátkých kostí (těla obratlů) však převažují estrogenové receptory β , zatímco v dlouhých kostech (jako např. femur) převažují estrogenové receptory α . Přirozené receptory jsou agonisty obou izoform receptorů, naproti tomu léčiva ze skupiny SERM (např. raloxifen) působí agonisticky především na izoformu beta. To znamená, že

přirozené estrogény u postmenopauzálních žen příznivě ovlivňují vývoj OP těl obratlů i OP dlouhých kostí, zatímco raloxifen naopak ovlivňuje především osteoporotické změny páteře (7).

Právě zmíněné receptory pro estrogény ($ER\alpha$ a $ER\beta$) zprostředkovávají v osteoblastech ochranný účinek na kost. Estrogény působí antiresorpčně tak, že parakrinní cestou regulují tvorbu cytokinů a faktorů v kostních buňkách, T-buňkách a v kostní dřeni. Mohou ale také působit přímo tím, že tlumí odpověď progenitorů osteoklastů na RANKL. Estrogény však rovněž stimulují proliferaci a diferenciaci osteoblastů a brání jejich apoptóze (4).

Pokud jde o metabolické účinky, estrogény působí mírně anabolicky, podporují retenci vody a sodíku, zlepšují resorpci vápníku a jeho využití kostní tkání a snižují resorpci kostní hmoty. Částečně také podporují kostní novotvorbu, protože regulují apoptózy osteoblastů a osteocytů (7).

Mezi farmakologické účinky estrogenů pak patří např. to, že na děložní sliznici se bez cyklického podávání s progestiny projevují hyperplazií endometria a nepravidelným krvácením. Při dlouhodobé aplikaci samotných estrogenů se navíc zvyšuje i riziko karcinomu endometria. Z tohoto důvodu je důležité u žen bez hysterektomie podávat dlouhodobě aplikované estrogény v kombinaci s průběžně nebo cyklicky užívanými progestiny (7).

Hormonální substituční léčba estrogény upravuje tvorby a aktivity osteoklastů do rozmezí před menopauzou a současně snížením apoptózy osteocytů a osteoblastů umožňuje fyziologickou obnovu kosti (4).

HRT má však také své nežádoucí účinky a kontraindikace. Bezpečnost delšího než pětiletého užívání estrogenů v kombinaci s progestiny byla opakovaně zpochybněna potvrzeným zvýšením rizika invazivního nádorového onemocnění prsu (o 26%), kardiovaskulárních komplikací v prvním roce terapie (o 29%) a zvýšením rizika iktu ve druhém až šestém roce terapie (o 41%). Za absolutní kontraindikace HRT je považován neléčený hormonálně dependentní karcinom, aktivní hepatopatie, akutní žilní trombóza, tromboembolizace a krvácení z dělohy nejasného původu (5).

Léčbu zde vždy indikuje a řídí gynekolog; estrogény jsou podávány perorální nebo transdermální cestou. Za nejnižší dávky estrogenů, které potlačují osteoresorpci v míře dostatečné k udržení kostní hmoty, jsou považovány: 0,3 mg CEE, 1 mg 17β -estradiolu per os a 25 μ g 17β -estradiolu v transdermálním podání (16).

3.3.1.2.2 *Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM)*

Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM) jsou nesteroidní léčiva odvozená od struktury stilbenů. Mezi hlavní zástupce této skupiny patří clomifen, tamoxifen a raloxifen (7).

SERM působí na estrogenové receptory jednotlivých cílových tkání buď jako agonisté nebo jako antagonisté. Na rozdíl od estrogenů tak projevují tkáňovou specifitu: v kosti je raloxifen agonistou estrogenu, ale v reprodukčních orgánech se chová jako antagonistista (7).

Ve studii MORE kleslo riziko nových klinických zlomenin obratlů po roce léčby raloxifenem o 68%. Po 3 letech léčby bylo riziko zlomenin obratlů u žen bez předchozí zlomeniny sníženo o 55% a u žen již s prodělanou zlomeninou o 30%. Výsledná denzita minerálu v páteři se zvýšila o 2,1% a v kyčli o 2,6%. Stupeň mineralizace kosti byl pak o 2% vyšší než u žen léčených obdobnou dobu jen vápníkem a vitamínem D (4).

Raloxifen je agonistou estrogenových β -receptorů kostní tkáně. Na kost působí jako estrogeny, tlumí osteoklastickou resorpci a zpomaluje apoptózu osteoblastů a osteocytů. Na estrogenové receptory tkáně prsu působí mírně inhibičně a k receptorům endometria se chová inertně - působí zde tedy jako antiestrogen. Těmito účinky snižuje riziko nádorového onemocnění dělohy a prsní žlázy (7).

Raloxifen dále účinně zvyšuje kostní denzitu a významně snižuje výskyt zlomenin těl obratlů. Méně výrazný účinek má však na denzitu a frekvenci zlomenin dlouhých kostí. Snižuje také výskyt karcinomu prsu, což je velmi příznivý účinek ve srovnání s estrogeny, které výskyt karcinomu prsu buď neovlivňují nebo spíše zvyšují. Naproti tomu raloxifen ve stejné míře jako estrogeny zvyšuje výskyt tromboembolických příhod (7).

V České republice je vedle HRT raloxifen jediným registrovaným léčivem pro prevenci osteoporózy. Dlouhodobá léčba raloxifenem je vhodná zejm. u žen, které hormonální přípravky po menopauze nemohou užívat, nebo u žen, které hormonální léčbu ukončily. Raloxifen je tedy používán výhradně k dlouhodobé profylaxi vývoje osteoporózy u postmenopauzálních žen; pro ženy s akutním klimakterickým syndromem však není vhodným léčivem. Problematická je navíc skutečnost, že raloxifen je hrazen zdravotními pojišťovnami pouze v indikaci léčby, ale pro prevenci osteoporózy už ne (16).

3.3.1.3 Selektivní regulátory tkáňové estrogenní aktivity (STEARs)

Alternativní formou hormonální terapie jsou tzv. *selektivní regulátory tkáňové estrogenní aktivity* (STEARs - Selective Tissue Estrogen Activity Regulators), které byly původně součástí skupiny HRT. Jediným představitelem této skupiny je tibolon, který je určen pro léčbu postmenopauzální osteoporózy (7).

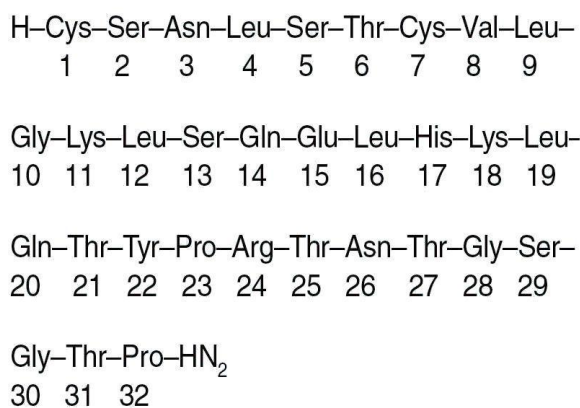
Tibolon je strukturálně příbuzný progestinům odvozeným z 19-nortestosteronu. Metabolizuje se v játrech nejméně na tři aktivní metabolity, kde 3 α -hydroxytibolon a 3 β -hydroxytibolon mají účinek estrogenní a 4 δ -ketoizomer má progestagenní a slabý androgenní účinek. Tibolon působí přímo na hormonální receptory a ovlivňuje aktivitu enzymatických procesů, které v cílových tkáních určují hladiny vlastních aktivních estrogenů. V každé tkáni je však selektivně upřednostňována tvorba jiného metabolitu. Také účinek na enzymatické procesy je rozdílný: inhibice sulfatázy je silná v prsu, střední v endometriu (přispívající k antiestrogennímu účinku) a nulová v kosti (umožňující silný estrogenní vliv). Hydroxymetabolity pak působí na cévní systém, poševní systém a kost stejně jako estrogen (16).

V kostní tkáni působí tibolon na estrogenové receptory a snižuje resorpci kostní hmoty. Jeho anabolické účinky osteogenezi mírně stimulují. Tibolon také potlačuje vazomotorické klimakterické obtíže a je užíván kontinuálně bez kombinace s jinými steroidními hormony (7). Jeho vysoká účinnost je srovnatelná s účinností HRT. Tibolon se využívá v léčbě akutního klimakterického syndromu i v prevenci ztráty kostní hmoty, protože prokazatelně snižuje riziko osteoporotických zlomenin (densita kostní hmoty je uchována i po 10 letech užívání tibolonu, kdy je o 12% vyšší než u neléčených žen). Dále je účinný v léčbě urogenitální atrofie a díky tomu, že nestimuluje endometrium, nezvyšuje prsní densitu ani nevykazuje výskyt mastalgie, je obecně lépe snášen než HRT. V podávání tibolonu rovněž nebyly nalezeny jiné kontraindikace, než jaké platí pro HRT (viz výše). Ve vztahu k riziku karcinomu prsu je podle současných znalostí tibolon stejně bezpečný jako ET a pravděpodobně bezpečnější než EPT (16).

3.3.1.4 Kalcitonin

Kalcitonin (CT), je polypeptid složený z 32 aminokyselin (obr. 15). Jeho fyziologickou funkcí je ochrana před hyperkalcémií. Kalcitoninu zvyšuje exkreci kalcia, fosfátů a produkci 1,25-dihydrocholecalciferolu. Nejvíce je vychytáván v kostech, játrech a ledvinách. Je schopen blokovat jak bazální, tak stimulovanou osteoresorpci, snižuje

aktivitu osteoklastů a při dlouhodobém podávání redukuje jejich počet. Už nízká koncentrace CT působí změnu morfologie osteoklastů, která vede k omezenějšímu kontaktu osteoklastu s přilehlou kostní hmotou. CT také působí inhibičně na sekreční aktivitu osteoklastů a na sekreci vodíkových iontů tak, že snižuje aktivitu H⁺-ATPázy. Vazba kalcitoninu na receptor na osteoblastech rychle (v řádu minut) tlumí osteoresorpční aktivitu buňky. Během 2 hodin klesne osteoresorpce o 70-90%, což je srovnatelné s účinkem aminobisfosfonátů. Na rozdíl od bisfosfonátů ale CT tlumí osteoresorpci dočasně a netlumí kostní novotvorbu. To umožňuje dostatečné vyplnění remodelačního prostoru novou organickou matrix, která se dále mineralizuje. Proto je kalcitonin velmi účinným a bezpečným lékem osteoporózy (17).



Obr. 15. Struktura kalcitoninu - Zdroj obrázku (17).

Kalcitoniny jsou přirozené hormony a při styku s žaludeční sliznicí jsou velmi snadno denaturovány - proto je nezbytná jejich parenterální aplikace. Jsou dostupné v podobě roztoku pro injekce - podání intramuskulární a subkutánní - nebo v podobě nosního spreje - podání intranazálně. V klinické praxi je nejčastější intranazální podání (NS-CT). Používají se tři typy kalcitoninu: kalcitonin lososí, lidský a vepřový. Nejhojněji je využíván synteticky připravovaný lososí kalcitonin, který je až 50krát účinnější než lidský (19).

Injekční forma lososího kalcitoninu (sCT) byla registrovaná v roce 1984. Díky jeho dobrým antiresorpčním vlastnostem a díky tomu, že ovlivňuje i novotvorbu kosti, je vliv parenterálně podávaného sCT velmi příznivý vzhledem k riziku zlomenin obratlů. Například ve studii PROOF bylo absolutní riziko zlomeniny sníženo o 8,1%. Ve studii

QUEST byl počet trámců u pacientek léčených NS-CT po 2 letech léčby statisticky významně vyšší než v kontrolní skupině žen léčených pouze vápníkem a placebem (17).

Snížení rizika zlomenin léčbou intranazálním kalcitoninem bylo přesvědčivě registrováno ve třech studiích. Jejich následná metaanalýza potvrdila statisticky významné snížení rizika zlomenin obratlů (u neobratlových zlomenin bylo riziko také sníženo) (19).

Léčba kalcitoninem se uplatňuje zejména u typů osteoporózy se zrychleným kostním metabolickým obratem (postmenopauzální, steroidní a imobilizační osteoporóza). Dlouhodobé užívání kalcitoninu je možno indikovat v případech, kdy je jiná účinná léčba kontraindikovaná nebo není možná z jiných důvodů. Dále je kalcitonin indikován na léčbu Pagetovy choroby, neurodystrofické poruchy, na bolest kostí s osteolýzou způsobenou nádorovým procesem, na hyperkalcémii a hyperkalcemickou krizi u nádorové osteolýzy, hyperparathyreózu a intoxikaci vitamínem D (7).

Intranazální aplikaci se podává zpravidla 200 IU denně nebo jednou za dva dny, výhodné je zejména podání večer (před ulehnutím). Parenterálně se zahajuje léčba podáváním 100 IU denně subkutánně (sc.) nebo intramuskulárně (i.m.). Dále se mohou dávky zvyšovat až na 200 IU denně a případně se kalcitonin může podávat i v pomalé infuzi fyziologického roztoku. Kalcitonin působí na kost nejen antiresorpčními, ale také analgetickými účinky. Tyto vlastnosti se pak velmi dobře využívají především v léčbě pacientek s kompresivními frakturami obratlových těl (17).

Kalcitonin není určen k léčbě dětí a neměl by být podáván těhotným a kojícím ženám. Po parenterální aplikaci se může nejčastěji vyskytovat zčervenání v obličeji a nauzea, po intranazální aplikaci lokální iritace nosní sliznice. Tyto nežádoucí účinky však v zásadě nevedou k ukončení léčby. Asi u 5% pacientek dochází po dlouhodobé, přibližně 2-3leté intranazální aplikaci k tzv. escape fenoménu, tedy porušené schopnosti absorpce kalcitoninu přes nosní sliznici. Účinek nazálního podávání kalcitoninu může být snížen při rhinitis, atrofii nosní sliznice, nebo v případě down-regulace receptorů. Proto by měla být při dlouhodobé léčbě ověřována její přetrvávající účinnost (5).

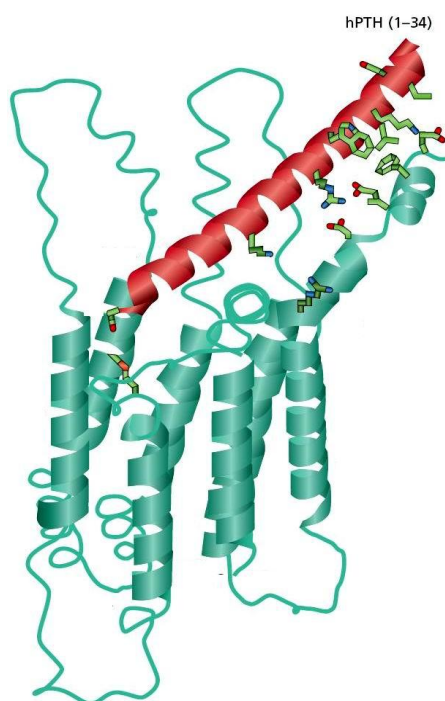
3.3.2 Osteoanabolická léčiva

U velmi těžké osteoporózy je smyslem léčby zvýšit množství kostní hmoty, zlepšit kvalitu a mikroarchitekturu kostí a zvýšit kvalitu života pacientů. Tento cíl splňují právě osteoanabolické léky, které výrazně stimulují aktivitu osteoblastů a tím zvyšují kostní

formaci bez zásahu do kostní resorpce. Mezi takové léky patří parathormon (PTH), teriparatid a dále fluoridy, androgeny a růstový hormon. Zcela unikátní postavení zaujímá stroncium ranelát, který má duální účinek – současně inhibuje osteoresorpci a stimuluje osteoformaci. Tyto léky zvyšují objem kostní hmoty a snižují riziko obratlových zlomenin. Přestože se v současné době projevuje snaha prosazovat osteoanabolické léčivé přípravky, léčba bývá využívána jen u nemocných s těžkou osteoporózou, protože léčba teriparatidem a parathormonem je velmi nákladná. Léčba trvá přibližně 18 - 24 měsíců a po jejím vysazení je nutné dosažené zlepšení kvality kostní hmoty udržovat antiresorpční terapií (11).

3.3.2.1 Teriparatid

Teriparatid (TPTD, PTH 1–34) je označení pro aminoterminální sekvenci 34 aminokyselin molekuly lidského parathormonu (obr. 16). Kompletní molekula lidského parathormonu obsahuje 84 aminokyselin, ale již sekvence prvních 34 aminokyselin zodpovídá za jeho biologickou účinnost. Teriparatid je získáván produkcí *Escherichia coli* pomocí rekombinantní DNA technologie (18).



Obr. 16. Molekula teriparatidu - Zdroj obrázku (18).

Teriparatid má při intermitentním podávání výjimečný mechanismus účinku, protože primárně stimuluje kostní novotvorbu a následně celou kostní remodelaci.

Stimuluje tvorbu osteoblastů a současně snižuje jejich apoptózu. Tím narůstá množství osteoblastů v kosti a dochází ke zvýšené kostní formaci. Podávání teriparatidu má vliv také na zlepšení mikroarchitektury kosti a na zvýšení počtu a pevnosti trabekul trámčité kosti; kladně je ovlivněna i síla a geometrie kosti (19).

V současnosti je teriparatid registrován pro léčbu osteoporózy prokázané u postmenopauzálních žen. Obvyklá denní dávka je 20 µg a musí být podávána parenterálně (dávkovacím perem). Délka terapie je stanovena na 18 měsíců a léčba je určena především pro pacienty v těžkém stavu, s vícečetnými zlomeninami a bez odpovědi na běžnou antiresorpční léčbu (významným faktorem ordinace je zde finanční náročnost léčby) (10).

Po terapii klesá riziko vertebrálních fraktur o 65% a těžkých vertebrálních fraktur až o 90%. Shodné hodnoty byly zjištěny také u případů vícečetných zlomenin obratlových těl ve srovnání se skupinou léčených placebem. Riziko bylo viditelně sníženo i u zlomenin nevertebrálních, a to dokonce i ve srovnání s alendronátem. I po ukončení léčby bylo zřetelné snížení výskytu zlomenin obratlových těl po dobu následujících 30 měsíců. U léčby teriparatidem měly pacientky také nižší výskyt nové nebo zhoršené bolesti zad ve srovnání s léčbou placebem, alendronátem i hormonální substituční terapií (19).

U pokusných zvířat léčených celoživotně vysokými dávkami teriparatidu byl však zjištěn zvýšený výskyt kostních nádorů včetně maligního osteosarkomu. Přestože jsou tato zjištění ve vztahu k metabolismu člověka relevantní, pacienti se zvýšeným rizikem osteosarkomu by neměli být teriparatidem léčeni (18).

V následujících letech se uvažuje o aplikaci teriparatidu do dýchacích cest inhalátorem nebo pomocí pumpy umožňující pulzatilní uvolňování účinné látky (10).

3.3.3 Léčiva s antiresorpčními a osteoanabolickými účinky

3.3.3.1 Stroncium ranelát

Stroncium ranelát je sůl kyseliny ranelové obsahující dva atomy stroncia. Stroncium je prvním lékem s výjimečným duálním účinkem na kostní metabolismus. Stroncium ranelát svým působením zvyšuje novotvorbu kosti a zároveň snižuje její odbourávání. Zvyšuje také kostní formaci v kostní tkáni a vede k replikaci prekurzorů osteoblastů a ke zvýšené syntéze kolagenu. Snižuje se rovněž diferenciací osteoklastů a navozuje se jejich apoptóza, čímž dochází k poklesu osteoresorpční aktivity. Tímto

mechanismem dochází k obnovení rovnováhy kostního obratu ve prospěch kostní formace (10).

Stroncium ranelát se podává perorálně. Touto cestou se vstřebá asi 25% celkového množství stroncia, které se distribuuje především do kostní tkáně. Tam se sice jen minimálně inkorporuje do krystalické mřížky hydroxyapatitu, přesto však mají nové krystaly pravidelnější strukturu a novotvořená kost je pevnější. Takový účinek v důsledcích vede ke zvýšení objemu kostní hmoty, zlepšení kostní mikroarchitektury i pevnosti kosti a ke snížení rizika fraktur (20).

Stroncium má obdobné fyzikálně-chemické vlastnosti jako vápník, a tudíž disponuje vysokou afinitou ke kostní tkáni. Ukládání stroncia v kostech je přímo závislé na jeho plazmatické koncentraci a na celkové době podávání. Stroncium ranelátu byl prověřován např. ve studiích SOTI a TROPOS. Jejich výsledky ukazují, že u pacientek léčených stroncium ranelátem v dávkách 2 mg denně došlo ke snížení jak rizika vertebrálních zlomenin o 40%, tak dalších zlomenin (20). V samotné studii TROPOS stroncium ranelát snížil riziko obratlových zlomenin o 24%, riziko všech mimoobratlových zlomenin snížil o 15% a riziko zlomenin krčku a obratle o 43% (10).

Snášelnivost léčiva je obecně velmi dobrá. Pokud jde o nežádoucí účinky, mezi nejčastější patřily pouze mírná nauzea a průjemovitá stolice (19).

Stroncium ranelát představuje díky svému duálnímu působení významný pokrok v léčbě osteoporózy. Osvědčil se při prevenci i vlastní léčbě. Léčbu pacientů s komplikovanou OP (T-skóre menší než 2,5) ordinuje internista, ortoped, revmatolog, endokrinolog nebo gynekolog. U těchto pacientů mohou být kontraindikovány bisfosfonáty nebo raloxifen a může se u nich také objevovat nesnášenlivost na jiná antiresorpční léčiva nebo jiné závažné nežádoucí účinky (10).

U některých nemocných se při podávání stroncium ranelátu může vyskytovat průjemovitá stolice. Žádné jiné závažnější nežádoucí účinky však nebyly pozorovány. Zvýšená opatrnost by však měla být projevována u pacientů s hlubokou žilní trombózou - doporučuje se především pravidelně kontrolovat jaterní transaminázy (20).

3.3.4 Další léčiva

Přestože je v současné době spektrum léčivých látek velmi široké (což se týká zvláště antiresorpčních léčiv), zájem o nové léčivé přípravky s lepšími účinky a menším

množstvím vedlejších a nežádoucích účinků stále trvá. Navíc dochází k postupnému objasňování patobiochemických a patofyziologických dějů v kosti, takže většina nových lékových skupin se zaměřuje na regulační děje na buněčné a subcelulární úrovni. Jedná se např. o nové zástupce z řad stávajících skupin léčiv, zejm. bisfosfonátů (clodronát) nebo SERM (lasofoxifen, bazedoxifen), a dále se uvažuje také o nových vhodnějších lékových formách užívaných léčivých přípravků (např. perorální forma kalcitoninu). Dalšími novými skupinami léčiv jsou tzv. inhibitory katepsinu K, které snižují osteoresorpci, aniž by ovlivňovaly životnost osteoklastů. Jejich vliv na denzitu kostního minerálu a riziko fraktur je prověřováno v klinických studiích (19).

Přípravek PTH 1-84 je kompletní molekula parathormonu obsahující všech 84 aminokyselin. U tohoto přípravku dosud nebyl popsán karcinogenní účinek při podávání zvířatům. Z výsledků dosavadních studií vyplývá, že PTH 1-84 působí na nárůst BMD v oblasti kyčle a páteře, je však důležité současné a následné podávání alendronátu. Pokud by totiž na roční léčbu PTH 1-84 nenavazovala terapie antiresorptivem, nebylo by možné získaný nárůst BMD udržet (19).

Kalcilytika ovlivňují sekreci PTH tím, že modulují citlivost calcium-sensing receptoru (CaSR): u CaSR dojde ke snížení citlivosti na $S\text{-Ca}^{2+}$, čímž se zvyšuje sekrece PTH. Mají potenciál krátkodobě zvyšovat sekreci endogenního PTH s následným osteoanabolickým účinkem. Výhodou je zde možnost perorálního podání. V současné době se však kalcilytika nachází zatím na bázi základního výzkumu a v počátečních fázích výzkumu klinického (10).

Velmi slibnými se jeví léčiva zasahující do osy osteoprotegerin (OPG)/RANK/RANKL, která zásadně ovlivňuje kostní obrat. RANKL je aktivátor, který se váže na RANK - receptor na prekurzorech osteoklastů a zralých osteoklastech. Po tomto navázání dochází k diferenciaci a aktivaci osteoklastů a následnému zvýšení kostní resorpce. Osteoprotegerin je peptid, který se kompetitivně váže s RANKL a tak inhibuje aktivaci a diferenciaci osteoklastů. Tímto způsobem účinkuje monoklonální protilátka denosumab (pod názvem AMG 162), jejíž účinek je pozoruhodný a rovněž studie týkající se této protilátky zatím přinášejí příznivé výsledky (23).

Z dalších potenciálních léčiv procházejících klinickými hodnoceními lze zmínit např. Glukagon-like peptid-2, estrogen receptor-related receptory- α nebo statiny. Tato léčiva se však dosud nachází ve fázi preklinických nebo klinických výzkumů a jejich využití k léčbě osteoporózy je otevřenou otázkou (19).

Závěr

Předložená práce přináší přehled moderních přístupů k léčbě osteoporózy a dále se pak zabývá především možnostmi jejích současných léčiv. Tato léčiva jsou zde rozdělena do jednotlivých skupin podle mechanismu účinku; u každé z nich lze nalézt základní charakteristiku nejvýznamnějších zástupců. Přestože je spektrum daných léčiv již velmi široké, jsou stále objevována nová léčiva stávajících skupin nebo dokonce celé skupiny nových léčiv působících novými, odlišnými mechanismy účinku. Velká část takových léčiv se však dosud nachází ve stadiu klinických výzkumů nebo předregistračních řízení, proto jsou v závěrečné části poslední kapitoly pouze zmíněna ta léčiva zmíněné skupiny, která zatím vykazují k léčbě osteoporózy zvlášť vhodné znaky.

Cílem současné léčby OP je zlepšit anebo alespoň udržet množství a kvalitu kostní hmoty, zabránit tak zlomeninám a zvýšit kvalitu života. Nemalou roli v tomto procesu hraje už samotná správná primární prevence OP. Pokud je však úbytek kostní hmoty již diagnostikován, je důležité doplňovat sekundárně preventivní opatření dostatečným množstvím vitamínu D a kalcia, které by mělo být suplementováno i po celou dobu léčby.

Z výsledků zpracovaných klinických studií i z jejich odborných hodnocení vyplynulo, že v primární prevenci zlomenin je první volbou léčba HRT (raloxifen, tibolon). U těžších forem onemocnění, kdy pacient zlomeninu již prodělal a kdy se tedy léčba soustředí na zabránění dalším zlomeninám, se využívají především antiresorpční léčiva nebo raloxifen. U případů s vysokým rizikem zlomenin je potom první volbou terapie bisfosfonáty a dále je vhodná také léčba kalcitoninem, raloxifenem a stroncium ranelátem. K neúčinnějším léčivům, která se využívají v léčbě netěžších případů osteoporotického onemocnění patří teriparatid, část syntetického parathormonu. Zbývá dodat, že u stávajících léčiv probíhá stále zhodnocování jejich vedlejších nebo nežádoucích účinků a neustává ani už výše zmíněný výzkum nových léčiv.

Seznam použité literatury

1. DYLEVSKÝ, I., DRUGA R., MRÁZKOVÁ O., *Funkční anatomie člověka*, 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2000, s. 51-65.
2. HERFINDAL, E. T., GOUSLEY, D. R., HART, L. L. (Eds.), *Clinical Pharmacy and therapeutics*, 5. vyd. Baltimore: Williams and Wilkons, 1992, s. 535.
3. KALVACH, Z., ZADÁK, Z. a kol., *Geriatric a gerontologie*, 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2004, s. 627-635.
4. ŠTĚPÁN, J., *Možnosti zásahu do poruch metabolismu kostí při osteoporóze*, *Remedia* 4/2003, s. 244-250.
5. ŠTĚPÁN, J., *Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy*, *Farmakoterapie* 5/2005, s. 485-494.
6. ŘEHOŘKOVÁ, P., *Osteoporóza u mužů*, *Remedia* 4/2006, s. 339-345.
7. LINCOVÁ, D., FARGHALI, H. a kol., *Základní a aplikovaná farmakologie*, 2.vyd. Praha: Galén, 2007, s. 427-447, 456-464.
8. BLAŽKOVÁ, Š., VYTRÍSKALOVÁ, M., VLČEK, J., *Osteoporóza: léčebně preventivní opatření*, *Remedia* 4/2006, s. 354-361.
9. ČEPOVÁ, J., *Vitamin D, jeho význam a suplementace vitaminem D u pacientů s osteoporózou*, *Farmakoterapie* 6/2008, s. 657-661.
10. KUTÍLEK, Š., *Osteoanabolická léčba osteoporózy*, *Farmakoterapie* 2008, supplementum 2, *Revmatologie a osteologie*, s. 121 - 126.
11. ŠTĚPÁN, J., *Postavení aminobisfosfonátů v léčbě osteoporózy*, *Farmakoterapie* 2008, supplementum 2, *Revmatologie a osteologie*, s. 113-120.
12. VYSKOČIL, V., KUTÍLEK, Š., *Bisfosfonáty u metabolických onemocnění skeletu*, *Remedia* 1/2004, s. 75-80.
13. SUCHOPÁR, J., VALENTOVÁ, Š., BURŠÍK, J. (Eds.), *Remedia compendium*, 3.vyd. Praha: Panax, 1999.
14. VYSKOČIL, V., *Antiresorbční léčiva v terapii osteoporózy a v redukci relativního rizika zlomenin*, *Remedia* 4/2006, s. 332-338.
15. ŠTĚPÁN, J., *Kyselina zolendronová 1x ročně*, *Farmakoterapie* 1/2008, s. 15-18.
16. FAIT, T., *Současné postavení hormonální terapie v klimakterické medicíně*, *Farmakoterapie* 9/2009, s. 507-513.
17. ŠTĚPÁN, J., DOLEŽAL, T., *Kalcitonin*, *Remedia* 3/2004, s. 218-224.
18. ROSA, J., *Teriparatid 20 µg denně v terapii osteoporózy*, *Farmakoterapie* 5/2007, s.

461- 466.

19. KUTÍLEK, Š., FEŘTEK, D., HÁLA, T., PALIČKA, V., *Nové perspektivy v léčbě osteoporózy*, Farmakoterapie 5/ 2005, s. 429-433.
20. BROULÍK, P., *Komentář ke studii Stroncium ranelát snižuje riziko vertebrálních zlomenin u žen s osteoporózou nezávisle na výchozích hodnotách rizikových faktorů*, Farmakoterapie 6/2006, s. 599-600.
21. ROSA, J., KASALICKÝ, P., *Alendronát 70 mg v terapii postmenopauzální osteoporózy*, Farmakoterapie 5/2007, s. 470-474.
22. ŠTĚPÁN, J., *Acidum ibandronicum- léčba postmenopauzální osteoporózy*, Remedia 1/2006, s. 4-13.
23. PALIČKA, V., ŽIVNÝ, P., *Některé nové poznatky v léčbě osteoporózy*, Farmakoterapie 5/2007, s. 444-448.
24. HRČKOVÁ, Y., ŠARAPATKOVÁ, H., *Osteoporóza*, Interní medicína pro praxi 1/2004, s. 37-39.
25. VAN DE GRAAFF, K., *Human anatomy*, 5. vyd. Boston: Me Graw-Hill Companies, 2000, s. 135-137.