

## Souhrn

### Sledování kostního metabolismu ovlivněného vybranými léky

Osteoporóza patří mezi nejčastější metabolická kostní onemocnění, které se řadí mezi závažné civilizační choroby a představuje velký zdravotní a socioekonomický problém zvláště ve vyšších věkových kategoriích. Kardiovaskulární onemocnění jsou jedním z velkých problémů naší společnosti a nejčastější příčinou úmrtnosti na celém světě. Mezi hlavní rizikové faktory patří hypercholesterolémie a arteriální hypertenze, které jsme schopni účinně ovlivnit řadou léků. Prozatím nebyla věnována velká pozornost skutečnosti, zda a jak tyto léky ovlivňují kostní metabolismus. S přibývajícím věkem lidí se častěji vyskytuje hypertenze a hypercholesterolémie společně s progredujícím úbytkem kostní hmoty vedoucí až k osteoporóze. Mnohé studie naznačují, že antihypertenziva a hypolipidemika určitým způsobem zasahují i do kostního metabolismu.

Předmětem zájmu předkládané práce bylo zkoumání vlivu vybraných, často předepisovaných, léčiv ze skupiny antihypertenziv (amlodipin, metoprolol) a hypolipidemik (ezetimib, atorvastatin) na kostní metabolismus u zdravých samců potkanů kmene Wistar a u potkanů po provedené orchidektomii (Wistar a spontánně hypertenzních potkanů).

Během mého doktorského studia byly provedeny tři experimenty na potkanech se zmiňovanými léčivy. V 1. experimentu byla podávána léčiva (metoprolol, amlodipin, atorvastatin, ezetimib, kombinace amlodipin+atorvastatin) samcům potkanům kmene Wistar s kostním metabolismem nenarušeným kastrací. V 2. studii byla podávána léčiva (amlodipin, metoprolol, atorvastatin) orchidektomovaným potkanům kmene Wistar a ve 3. experimentu pouze antihypertenziva (amlodipin, metoprolol) orchidektomovaným spontánně hypertenzním potkanům.

Ezetimib nevykazoval signifikantní efekt na kostní metabolismus u zdravých samců potkanů. Ostatní léčiva způsobila utlumení kostního metabolického obratu a zvýšenou syntézu růstového faktoru osteoblastů BMP-2 v kostní tkáni. Po podávání metoprololu došlo k zvýšené lomivosti krčku pravého femuru. Výsledky z levého femuru nebyly signifikantní, ale vykazovaly také snížení maximální tlakové síly nutné ke zlomení.

Orchidektomie navodila zrychlení kostního metabolického obratu, který byl prokázán nárůstem koncentrací kostních markerů, dále pokles IGF-1, kostní minerální hustoty a zvýšenou lomivost femurů. Po 12 týdnech podání léčiv orchidektomovaným potkanům kmene Wistar bylo prokázáno utlumení kostního obratu poklesem kostních markerů a nárůstem IGF-1. Nejúčinněji se jevil atorvastatin, který navíc způsobil zvýšení hustoty kostního minerálu, nárůst femurů v průměru a délce a s tím související lepší pevnost kostní tkáně v porovnání s orchidektomovanou kontrolou. Dále pak amlodipin, který zlepšil celotělovou hustotu kostního minerálu a parametry levého femuru (průměr, tloušťka kortikální části kosti a síla nutná ke zlomení v oblasti diafýzy femuru), u pravého femuru jevíly hodnoty stejnou tendenci, ale nesignifikantně.

Ve 3. experimentu byla podávána antihypertenziva po dobu 12 týdnů orchidektomovaným spontánně hypertenzním potkanům. Amlodipin a metoprolol způsobily utlumení kostního metabolického obratu, který byl zvýšen vlivem orchidektomie. Na hustotu kostního minerálu a mechanické vlastnosti kostní tkáně neměla antihypertenziva statisticky významný vliv.

Získaná data umožňují demonstrovat vliv vybraných léčiv na kostní metabolismus. Selektivní inhibitor absorpce cholesterolu ezetimib neměl vliv na kostní metabolismus potkana. Atorvastatin, inhibitor biosyntézy cholesterolu, ukázal nejvíce pozitivní účinek na kostní tkáň. Statiny vykazují mnoho pleiotropních účinků, mezi které patří také vliv na kostní metabolismus, který byl v předkládané práci prokázán. Lze předpokládat, že atorvastatin má velmi pozitivní vliv na skelet, alespoň u potkanů. Dalším léčivem, které se jeví jako prospěšné na kostní metabolismus, je blokátor kalciových kanálů amlodipin. Metoprolol ze skupiny  $\beta$ -blokátorů vykazuje rozporupný vliv na kostní tkáň a to především na odolnost krčku femuru v tlaku nutného ke zlomení u zdravých samců potkanů, ale u orchidektomovaných potkanů tento negativní vliv nebyl prokázán.

Lze předpokládat, že statiny a deriváty dihydroxyridinu by mohly oddálit projevy vzniku osteoporózy alespoň u potkanů. Je nutné provést další experimenty za použití modernější přístrojové techniky a molekulárně-biologických metod. Dále je také nutné potvrdit účinek na skelet v retrospektivních či prospektivních studiích u pacientů užívajících tato léčiva.