

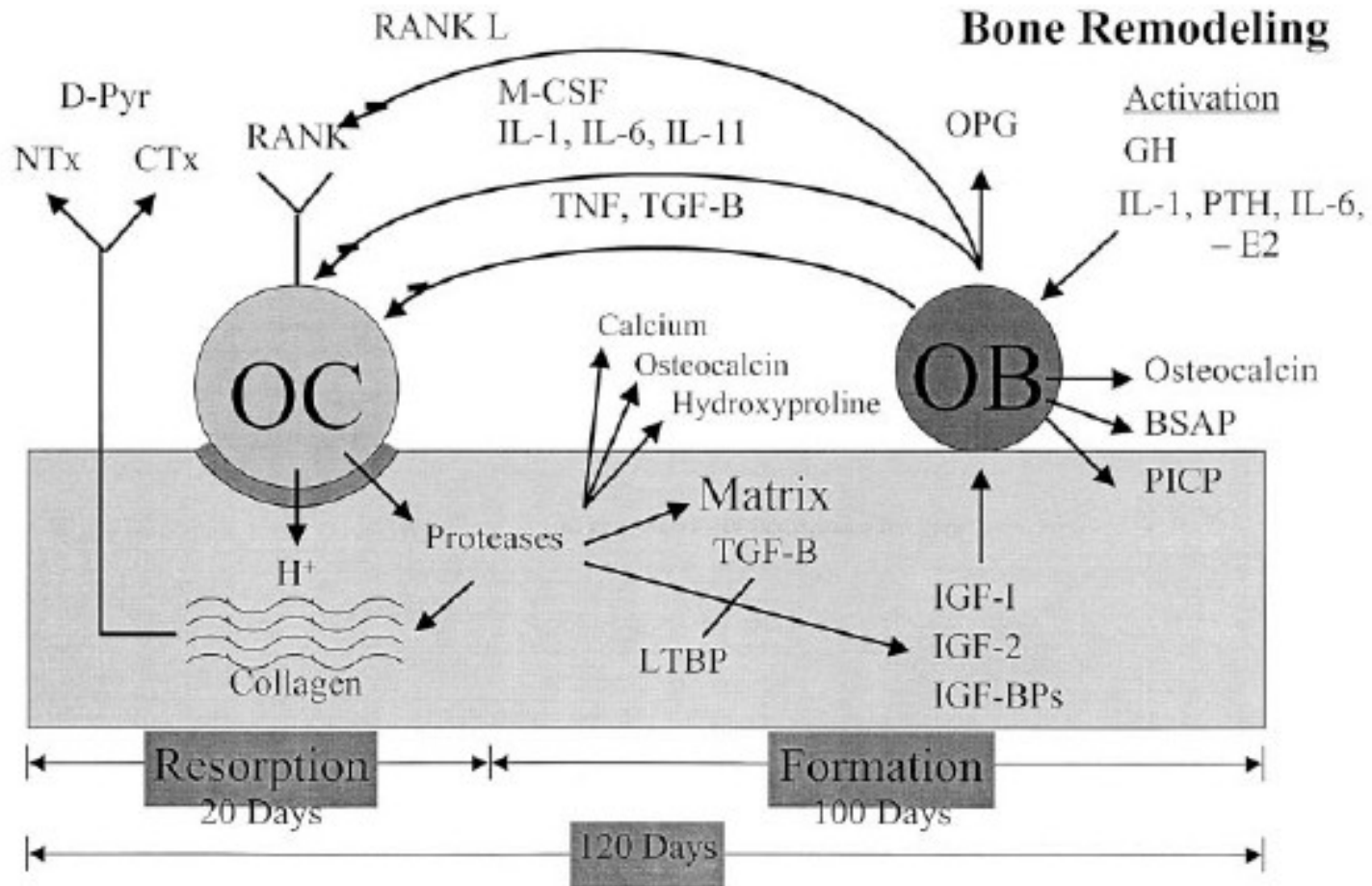
Léčiva osteoporózy

Osteoporóza =

systemové onemocnění kostry charakterizované nízkou hmotností kosti a poškozením architektury kostní tkáně s následným zvýšením lomivosti kosti a její náchylnosti ke zlomeninám

- nejvyšší výskyt u žen v postmenopauze
- častá příčina zlomenin u starších lidí

Cyklická přestavba kosti



OC = osteoklast; OB = osteoblast; GH = růstový hormon; IL = interleukiny; E2 = estrogény; PTH = parathormon; RANK L = osteoprotegerin ligand; RANK = receptor pro RANK L; M-CSF = kolonie makrofágů stimulující faktor aj.

„remodelace“ 10 – 25 % kostní hmoty ročně (ženy ve fertilním věku)

resobce kosti > tvorba kosti ⇒ osteoporóza

Rozdělení léčiv osteoporózy

- Fluoridy
- Pohlavní hormony a jejich syntetická analoga
- Bisfosfonáty
- Bioléčiva: denosumab
- Kalcitonin
- Teriparatid
- Ranelát strontnatý

Fluoridy

NaF

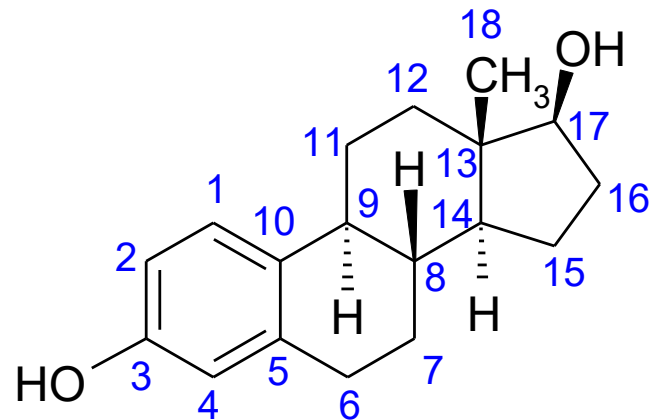
Na₂PO₃F monofluorfosforečnan sodný – 50% ↓ incidence zlomenin obratlů

Fluocalcic[®] tbl. eff. (+ CaCO₃)

Pohlavní hormony a jejich syntetická analoga

Estrogeny

- prevence a léčba o. žen v a po klimakteriu (substituční terapie)
- ∇↑ riziko rakoviny dělohy ⇒ obvykle spolu s gestageny (subfyziol. množství)
- často TTS

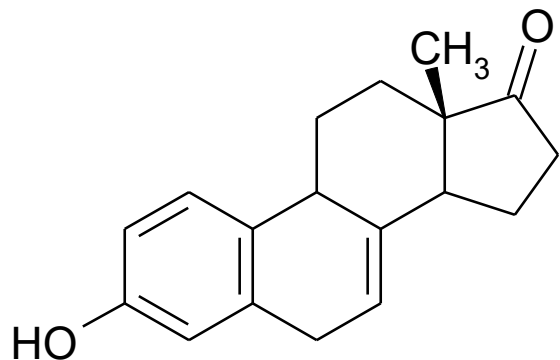


estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

estradiol

Avaden[®], Climara[®] emp., Dermestril[®]TTS emp.

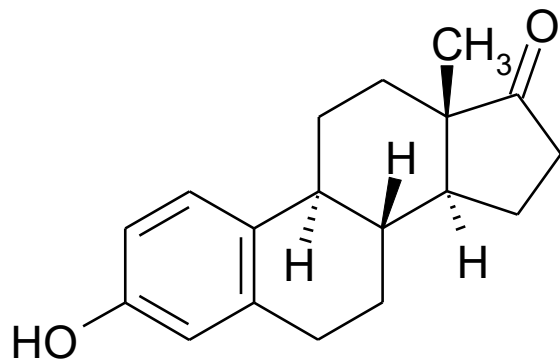
Estrogeny



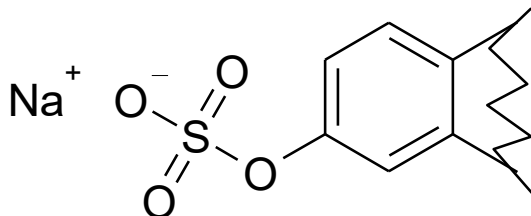
ekvilin - z moči březích klisen

↓ hormonální aktivita u člověka ⇒ ↑ účinnost na kost

„**oestrogena conjugata**“ = ekvilin + izomery s jinou polohou dvojné vazby + estron ve formě síranů (sulfátů) sodných

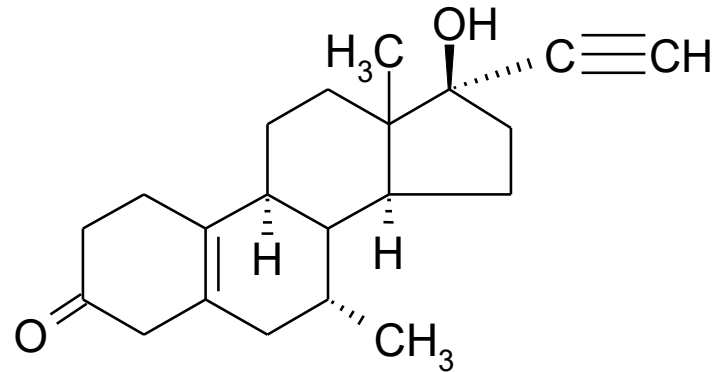


estron



Premarin[®], Oestrofeminal[®], Cyclo-Premella[®]
(+medroxyprogesteron)

Analoga estrogenů



17 β -hydroxy-6 α -methyl-19-norpregn-5(10)en-20-in-3-on

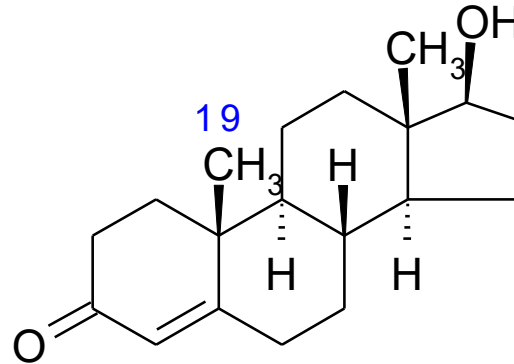
tibolon

Livial[®]

- prokázán nárůst kostní hmoty během 1 roku léčení
- nepůsobí na endometrium

Androgeny

- u mužů s osteoporózou způsobenou hypogonadismem



17 β -hydroxyandrost-4-en-3-on

testosteron

Sustanon[®] (směs propionátu, isokapronátu, fenypropionátu a dekanoátu testosteronu)

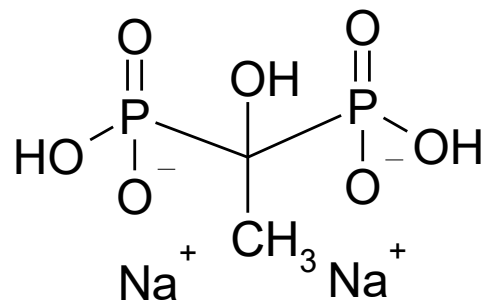
Bisfosfonáty

= sodné soli monotopických bis-fosfonových kyselin

- působí přímo při „remodelaci“; inkorporovány do osteoklastů
- též komplexy (soli) s ^{99}Tc , ^{186}Re pro radiodiagnostiku

„1. generace“

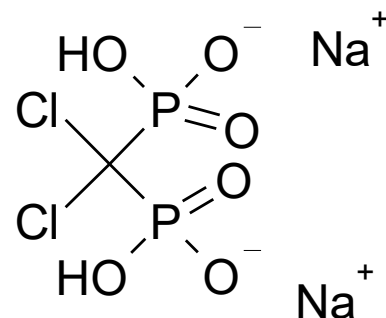
- interferují s ATP



dihydrogen-1-hydroxyethyl-
1,1-bis(fosfonát) disodný

etidronát

Re-bone[®] inj. (+ ^{186}Re)

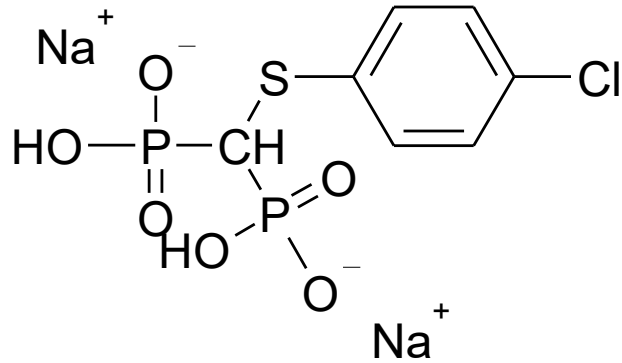


dihydrogen-1,1-dichlormethan-
1,1-bis(fosfonát) disodný

klodronát

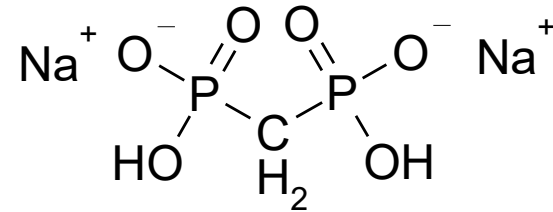
Bonefos[®], Lodronat[®]

Bisfosfonáty „1. generace“



dihydrogen-1-(4-chlorfenylsulfanyl)methan-1,1-bis(fosfonát) disodný

tiludronát



dihydrogenmethan-1,1-bis(fosfonát)

medronát

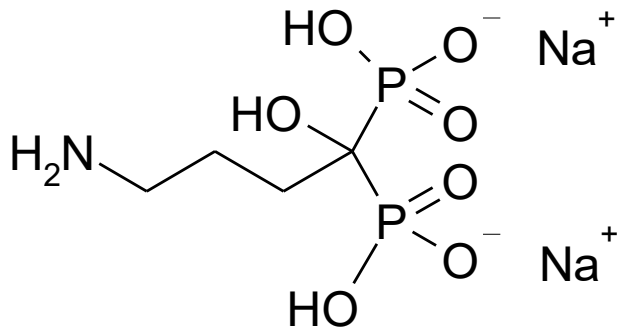
Amerscam® (+ ⁹⁹Tc)

Bisfosfonáty

„2. generace“ = aminobisfosfonáty

- inhibují poslední krok syntézy cholesterolu \Rightarrow ↓ aktivity osteoklastů
↓ tvorby osteoklastů
↑ apoptózy osteoklastů

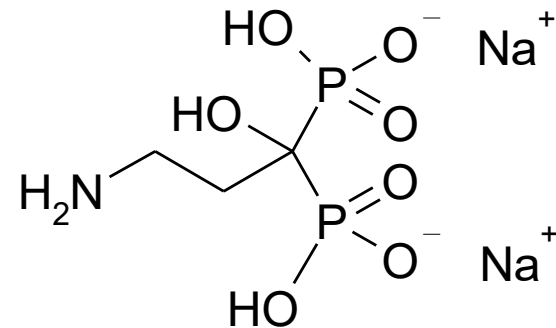
Látky s primární aminoskupinou



dihydrogen-4-amino-1-hydroxybutan-1,1-bis(fosfonát) disodný

alendronát

Fosamax[®], Lindron[®]



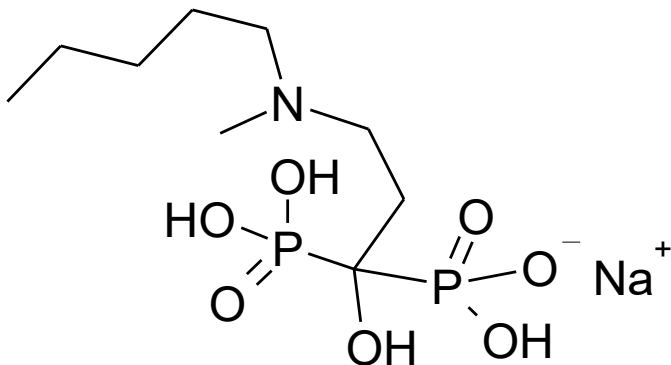
dihydrogen-4-amino-1-hydroxypropan-1,1-bis(fosfonát) disodný

pamidronát

Aredia[®], Pamifos[®]

Bisfosfonáty

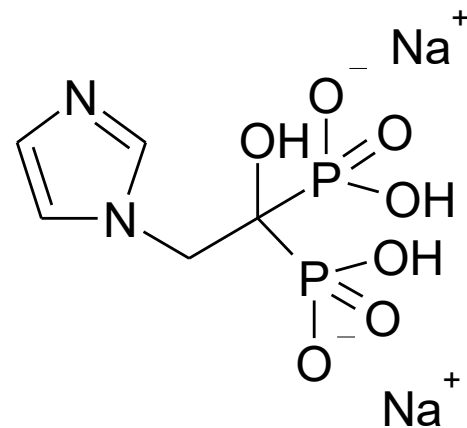
„2. generace“ - aminobisfosfonáty s
terciární aminoskupinou včetně
heterocyklické



trihydrogen-1-hydroxy-3-
[methyl(pentyl)amino]-propan-
1,1-bis(fosfonát) sodný

ibandronát

Bondromat®



dihydrogen-1-hydroxy-2-
[(1H)imidazol-1-yl]ethan-1,1-
bis(fosfonát) disodný

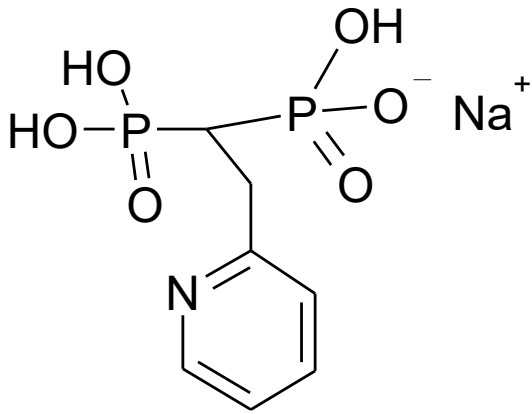
zolendronát

Zometa®

Bisfosfonáty

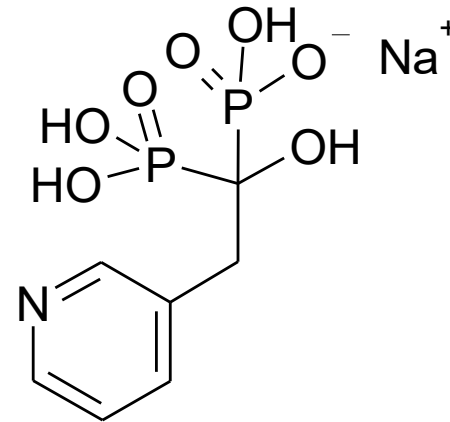
„2. generace“ - aminobisfosfonáty s heterocyklickou terciární aminoskupinou

- deriváty pyridinu



trihydrogen-2-(pyridin-2-yl)ethan-1,1-bis(fosfonát) sodný

piridronát

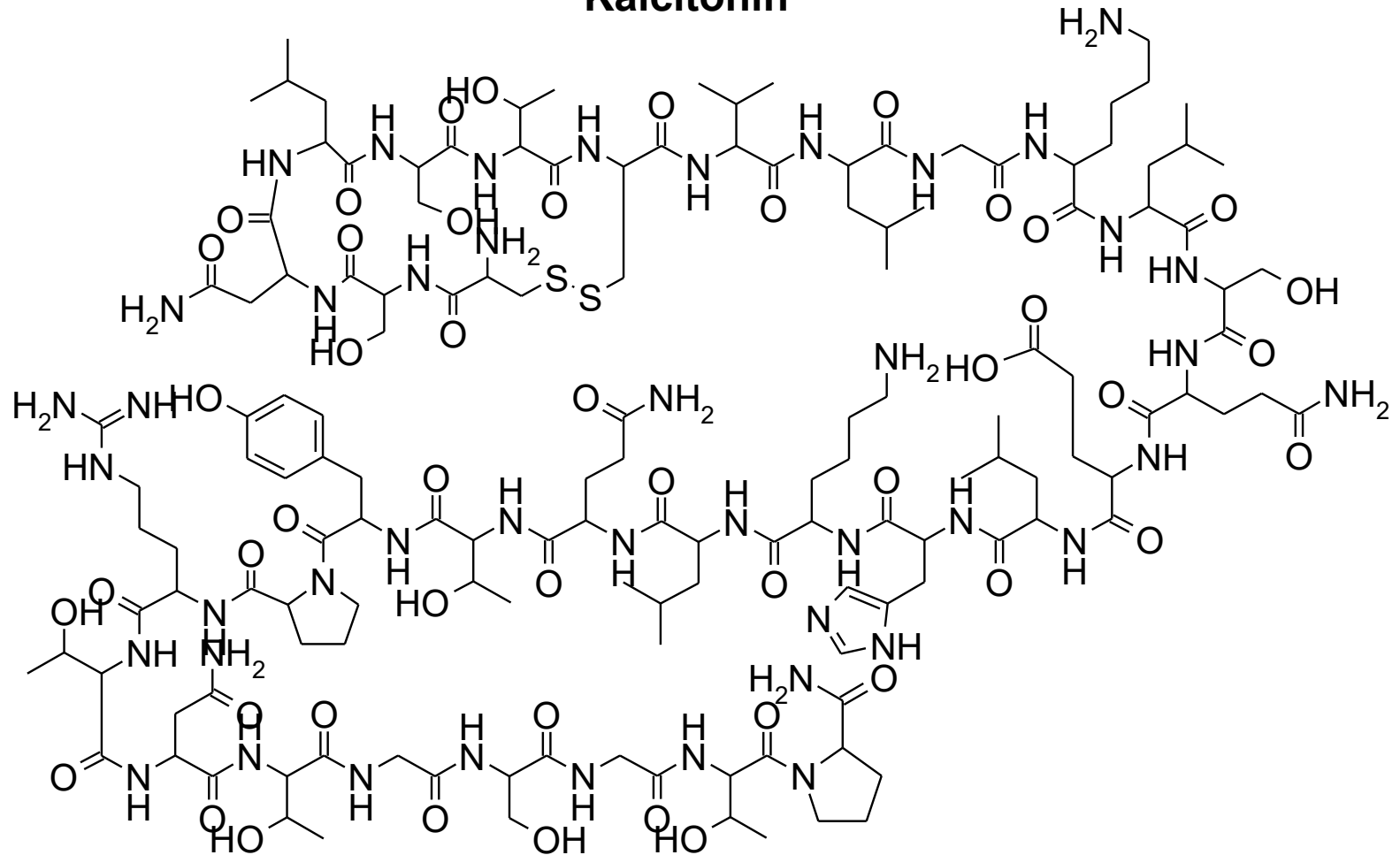


trihydrogen-1-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethan-1,1-bis(fosfonát) sodný

risendronát

Actonel®

Kalcitonin



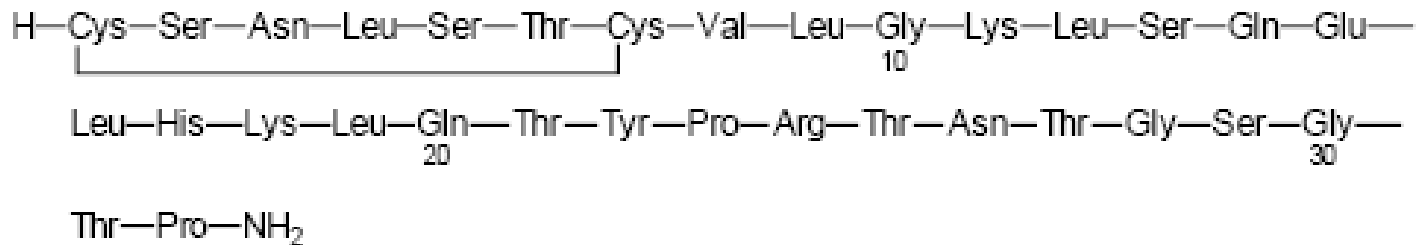
***Calcitoninum salmonis* ČL 2009 = kalcitonin lososí** (syntetický; sekvence AK odpovídá lososímu hormonu)

•dnes neužíván kvůli riziku nádoru nosní přepážky

~~Miacalcic[®] inj., nasal; Osteodon[®]; Tonocalcin[®]~~

Kalcitonin

- peptid ze 32 aminokyselin (lososí – *Onchorhyncus kisutch*; humánní 139 AK)
- tvořen C-buňkami štítné žlázy (= parafolikulární bb. – Baber 1876), u nižších obratlovců ultimobranchiálními tělísky, vznikajícími z 5. žaberní štěrbiny
- receptory na osteoklastech (ale též ledviny, mozek)
- ∇↓ vylučování Ca^{2+} z kosti (\Rightarrow ↓ kalcémie)
- ∇↓ tvorbu osteoklastů
- aplikace spolu s Ca^{2+}



$\text{C}_{145}\text{H}_{240}\text{N}_{44}\text{O}_{48}\text{S}_2$

M_r 3431,88

CAS 47931-85-1

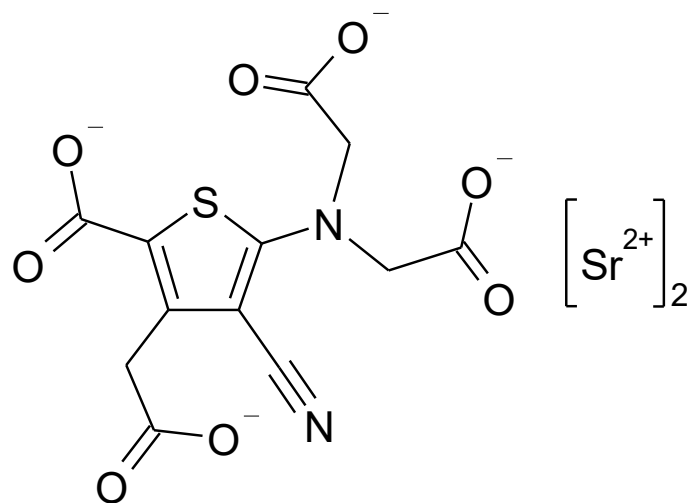
Teriparatid

- N-terminální fragment 1 – 34 lidského parathormonu = rHPTH(1 -34)
 - (PTH – 84 AK)
 - příprava rekombinantní technologií na *E. coli*
 - kontinuální hypersekrece PTH ⇒ destrukce kosti × teriparatid intermitentně ⇒ stimulace osteoblastické kostní novotvorby
 - indikován u žen i mužů při selhání 2 roky trvající antiresorpční léčby a u léčených glukokortikoidy
- Fosteo® s.c. předplněné pero; Movymia® zásobní vložka; Terrosa® zásobní vložka (do aplikačního pera)

Bioléčivo: monoklonální protilátka denosumab

- humanizovaný
- IgG₂
- proti RANKL = ligandu receptorového aktivátoru nukleárního faktoru kappa beta
- specificky se váže na RANKL a blokuje jeho vazbu na RANK ⇒ inhibice tvorby osteoklastu ⇒ pokles resopce kosti
- příprava rekombinantně na kultuře bb. ovarií křečička čínského
- Prolia® předplněná inj. stříkačka, ~~Xgeva®~~
- indikován při osteoporotické fraktuře nebo nemožnosti jiné léčby
- 60 mg s.c. 1x za 6 měsíců

Ranelát strontnatý



- vlastní účinnou složkou Sr²⁺, kys. ranelová se nevstřebává
 - inkorporace stop Sr²⁺ do kostních fosfátů ⇒ ↑ hustoty a pevnosti
 - detailní MÚ zcela neobjasněn
- Osecor ®, Protelos ® sáčky pro p.o. suspenzi 2g 1 x denně