

Hormonální antikoncepce

HRT


Osteoporóza

PharmDr. Martin Šimíček

Nemocniční lékárna FN u sv. Anny v Brně

Hormonální antikoncepce





Která antikoncepce je
nejúčinnější?

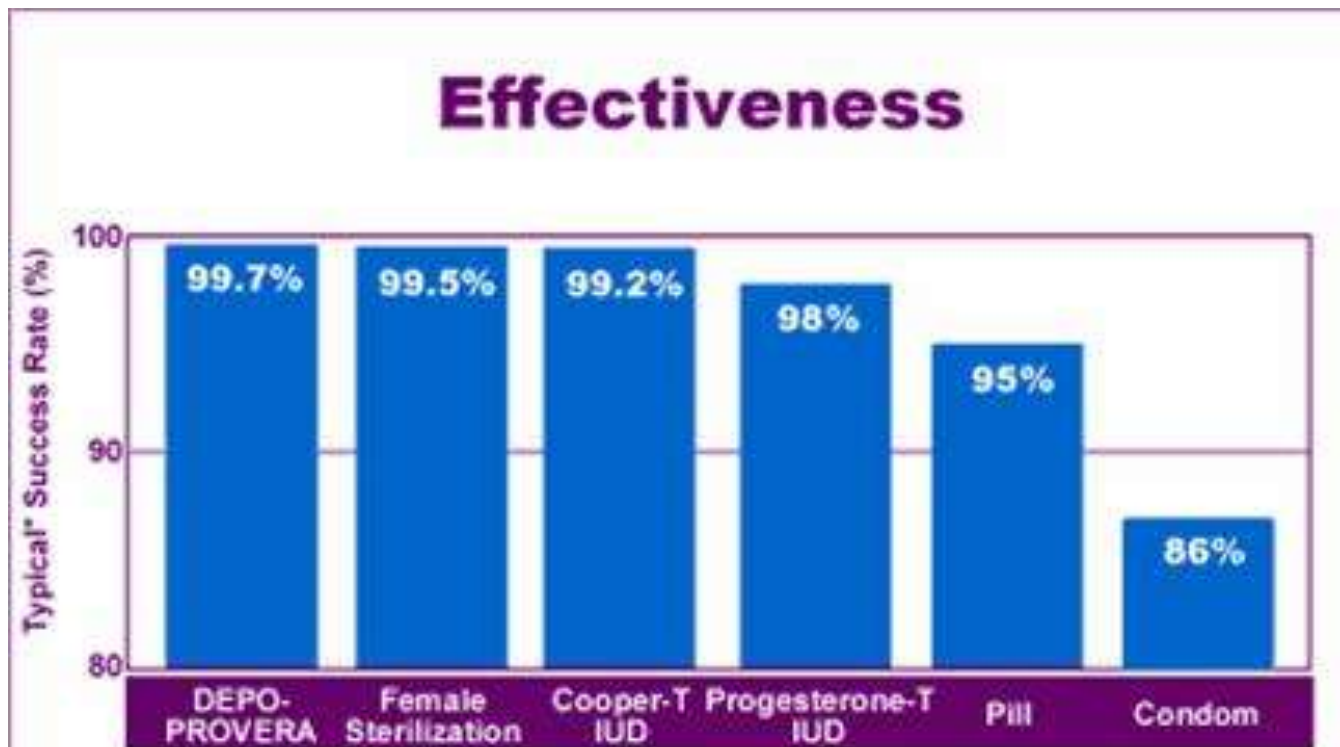
Kterou jaké ženě můžeme
doporučit?

Pearl index – účinnost antikoncepce

(počet selhání na 100 žen **za rok**)

□ Nechráněný styk	80 - 85
□ Spermicidy	0,1 - 25
□ Kondom	14
□ Kombinovaná HAK	0,1 - 0,4
□ Perorální gestageny	0,14 - 9,60
□ Depotní gestageny	0,00 - 1,0
□ IUD – Cu	0,2 - 0,8
□ IUD – levonorgestrel	0,02 - 0,2

Účinnost antikoncepce



Adapted from Trussell, Kowal.¹ *Typical* includes those not following directions exactly.

Reference: 1. Trussell J, Kowal D. The essentials of contraception: efficacy, safety, and personal considerations. In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al. Contraceptive Technology. 17th rev ed. New York, NY: Ardent Media; 1998:211-247

1. Lokální kontraceptiva

Co je to?

Jak fungují?

Jak se používají?

Pro koho jsou vhodná?

1. Lokální kontraceptiva

MÚ: **destrukce membrán** spermii



Použití: 5 – 10 minut před stykem, nechat 6 hodin po styku, neumývat!

Nepoužívat zásaditá mýdla pro intimní hygienu.

(Nonoxinolum - Patentex oval)

*Benzalkonium chlorid – **Pharmatex vag. glo., vag.crm.***

Pharmatex vag globule, gel (260,- Kč)

- intimní partie **2 hodiny před a 2 hodiny po styku mýt pouze teplou vodou** (vzhledem k možné chemické reakci stopového množství mycího prostředku s Pharmatexem)
- Nejvíce je riskantní kontakt s klasickým (tuhým) mýdlem, ale dejte si pozor i na sprchové gely. Co se týče pouček o mytí před stykem, platí pro oba partnery, po styku již pouze pro partnerku (pokud ovšem nechcete později v sexu pokračovat).
- Pharmatex má antiseptický účinek, takže chrání před většinou mikroorganismů. A pokud máte stálého partnera, nemusíte mít obavy.



Pro jakou ženu jsou lokální kontraceptiva vhodná?

- Mladá dívka
- Kojící matka
- Premenopauzální žena
- Léčená pro varixy
- Kuřačka
- Po tromboembolické příhodě
- Žena s občasným pohlavním stykem
- Žena s vysokými jaterními testy
- Navíc ho mohou jako příležitostný způsob ochrany používat ženy, které si zapomenou vzít antikoncepční tabletu.

2. Progestinová kontraceptiva

Co je to?

Jaký je mechanismus účinku?

Jak jsou zvláštnosti a pravidla užívání?

Jaké typy známe?

Pro které ženy jsou vhodná?

2. Progestinová kontracepce

- Obsahuje pouze progestin (např. desogestrel) -p.o.přípravky **Cerazette, Azalia**
- MÚ: potlačují **ovulaci** pouze v 70% případů, **zahušťují cervikální hlen, potlačují proliferaci endometria, snižují motilitu vejcovodů**

Vhodná pro:

- **kojící matky**
- ženy trpící **migrénami**
- ženy, které nemohou užívat estrogeny
 - TEN v anamnéze
 - Hypertenze
 - srdeční vady
 - DM
 - Kuřačky starší 35 let

Progestinová kontracepce

- Používají se **kontinuálně** (28tbl), nedělá se běžná 7 denní pauza, **přesně ve stejnou denní dobu**
- Opomenutou dávku aplikovat ihned za současného použití bariérové ochrany v následujících 7 dnech
- 1. volbou u kojících žen (6 týdnů po porodu)

Tabulka 5. Preparáty gestagenní kontracepce

Název	Složení	Forma
Cerazette	desogestrel 75 µg	28 tablet
Depo-Provera 150 mg/ml	medroxyprogesteron acetát 150mg v 1 ml	injekce
Mirena	levonorgestrel 52 mg	nitroděložní tělísko

Progestinová kontracepce

- Spolehlivost je podmíněna **pravidelností užívání** (při odstupu více jak 3 hodiny – možnost selhání)
- U uživatelů s hmotností vyšší než 70kg stoupá rovněž riziko selhání
- **NÚ:** nepravidelné krvácení, cyklus, amenorea, akné, hirsutismus, bolesti hlavy, ...
- **Interakce** – při užívání mukolytik s obsahem acetylcysteinu ve vyšších dávkách než jsou doporučovány (více než 600mg/den) může ovlivnit propustnost cervikálního hlenu a tím snížit účinek

Depotní progestiny

- Depotní medroxyprogesteron acetát
- (i.m. Depo-provera., s.c. Sayana)
- Pacientky s **nízkou adherencí** k léčbě
- á 14 týdnů
- Amenorea u 1/3 pacientek v prvních 3 měsících
- Ztráta kostního minerálu – pokles kostní density
- Fertilita obnovena až za 10-18 měsíců

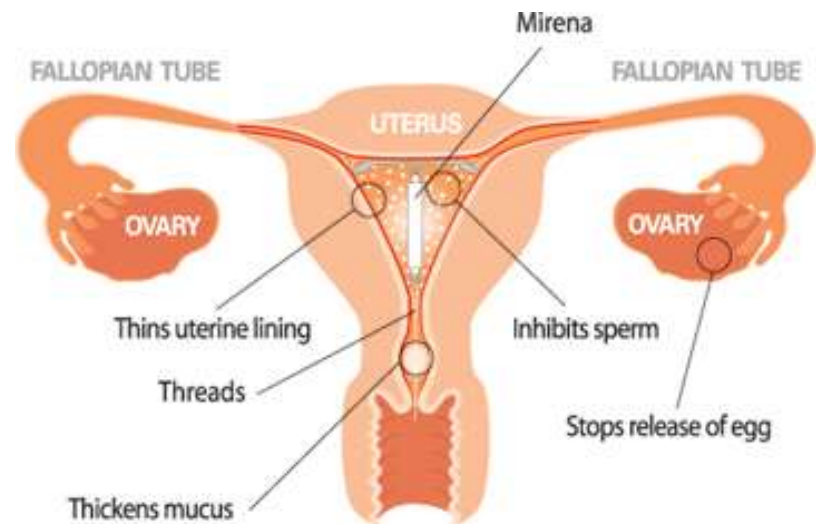


IUD s levonorgestrelém (Mirena)

(intrauterine device)



- Nejspolehlivější reverzibilní antikoncepce
- 0,02mg levonorgestrelu po dobu 5 let
- Pro ženy, co už rodily
- V monogamním partnerském svazku a chtějí dlouhodobou antikoncepci
- Aplikovat v prvních 7 dnech menstruačního krvácení
- Riziko zánětu jen v prvních 20 dnech po zavedení



Tab. 1 – Relativní kontraindikace čistě gestagenní kontracepce⁽²⁾

- karcinom prsu
- ischemická choroba srdeční
- recidivující ovarální cysty
- nadváha
- vysoké riziko osteoporózy
- závažná hepatopatie (platí jen pro perorální formy)
- deprese
- epilepsie, užívání antiepileptik indukujících cytochrom P450
- akné

Tab. 2 – Neantikoncepční indikace gestagenní kontracepce

- poruchy menstruačního cyklu ve smyslu plus (menometroragie, polymenorea)
- hyperplazie endometria
- endometrióza
- vaskulární migréna
- léčba akutního klimakterického syndromu

3. Kombinovaná kontraceptiva

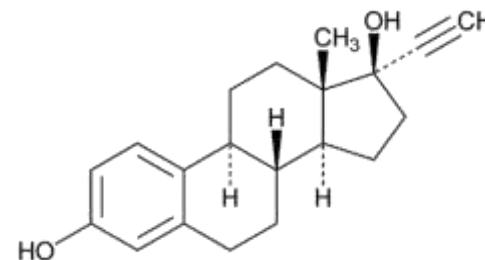
Které hormony se používají?

3. Kombinovaná orální kontraceptiva

- Nejčastější způsob antikoncepce

- Vždy kombinace:

ethinylestradiol (estradiol valerát, 17 β -estradiol) + **progestin**



- V současnosti přípravky s obsahem progestinů 3. generace

- Preferují se přípravky s nízkou hladinou hormonů

- Převažují jedno a trojfázové kombinace

3. Kombinovaná kontraceptiva

Jaké existují dávkovací režimy p.o. kombinované kontracepce?

Dávkovací režimy:

- **režimy balení počínajících nedělí** – užívá se jedna tableta denně, začíná se první nedělí po začátku menstruace. Pokud začíná menstruace zrovna v neděli, bere se první tableta ve stejný den
- **režimy 21-denní** - užívá se jedna tableta denně po dobu 21 dní, začíná se 5. den cyklu. Po užití všech 21 tablet se 7 dní antikoncepce neužívá, poté se začíná užívat nové balení
- **režimy 28-denní** - užívá se 1 tableta denně kontinuálně

3. Kombinovaná kontraceptiva



Jaké interakce známe ?

Kombinovaná orální kontraceptiva - lékové interakce

- A) Indukcí jaterních enzymů; ethinylestradiol je substrát CYP3A4 -
barbituráty, fenytoin, barbituráty, karbamazepin felbamát,
rifampicin, třezalka, topiramát, primidon, ritonavir
- B) Narušení reabsorbce v enterohepatálním oběhu
(širokospektrá ATB)

Prvním upozorněním na lékovou interakci může být pronikavé krvácení!

Až 30% žen užívajících HAK vykazuje deficit **kyseliny listové** a nedostatek přetrvává až 6 měsíců po vysazení.

Mohou snižovat hladinu **vitamínu B6** a **vitamínu C**.

3. Kombinovaná kontraceptiva

Co zapomenutá dávka?

Zapomenutá dávka – řídit se příbalovým letákem!!!

Kombinovaná kontracepce:

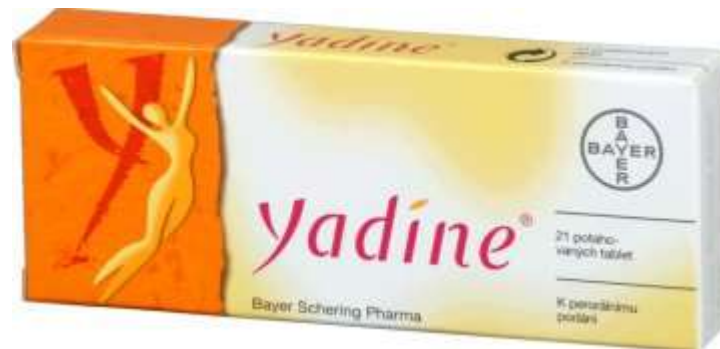
- zapomene-li 1 tabletu, užít ji co nejdříve, když si vzpomene nebo 2 tablety další den
- zapomene-li 2, užít 2 po 2 následující dny
- zapomene-li **3 a více**, **ukončit podávání** tablet
- ve všech případech pojistit kontracepci alternativními metodami

Gestageny:

- zapomene-li se užít 1 tableta, užít ji co nejdříve a potom další tabletu ve stanovený čas
- pokud se zapomene na 2 tablety, vynechat je zcela a užít až další dávku ve stanovený čas
- pokud se zapomenou 3 tablety, přerušit terapii a zajistit adjuvantní kontracepci do další menstruace.

Specifické preparáty

- Drospirenon + ethinylestradiol (Yadine, Yaz, Jangee)
 - ▣ drospirenon je derivát spironolaktonu a z toho vyplývá jeho **antimineralokortikodní a antiandrogenní** efekt
 - ▣ zlepšuje obtíže jako jsou otoky dolních končetin, napětí v prsou, zvýšení hmotnosti způsobené zadržováním tekutin



Specifické preparáty



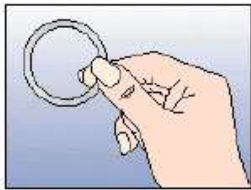
- **Evra náplast** (norelgestromin a ethinylestradiol)
- Stabilní plasmatické koncentrace
 - 1 náplast **na 7 dní** (3 týdny aplikace)
 - Čistá, suchá, neochlupená pokožka (ne prsa),
 - Nikdy nelepit na podrážděnou pokožku
 - Na jednu anatomickou oblast během 1 cyklu
 - Nikdy nelepit 2x na stejné místo
 - Den výměny – okamžitě nahradit, v kteroukoli denní dobu



Specifické preparáty

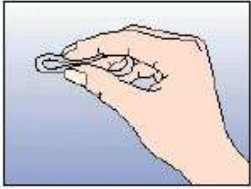


- **NuvaRing** **vag. insert** (Etonogestrelum 11,7 mg, Etinylestradiolum 2,7 mg v 1 vaginálním kroužku)
 - uchovávat v chladu
 - aplikace **1x měsíčně (3 týdny)**
 - jestliže je kroužek náhodně vypuzen, může být opláchnut studenou nebo vlažnou vodou (ne horkou) a okamžitě opět zaveden. Pokud byl přípravek mimo pochvu méně než 3 hodiny, není antikoncepční účinnost snížena.



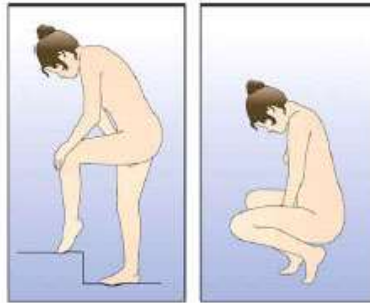
Obrázek 1

Vyjměte přípravek NuvaRing ze sáčku



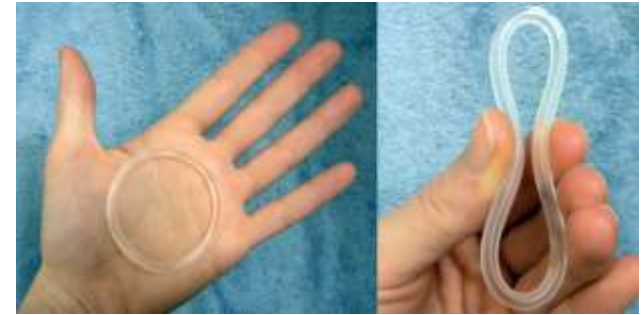
Obrázek 2

Kroužek stlačte



Obrázek 3

Pro zavedení kroužku si zvolte pohodlnou polohu



Obrázek 4 A



Obrázek 4B



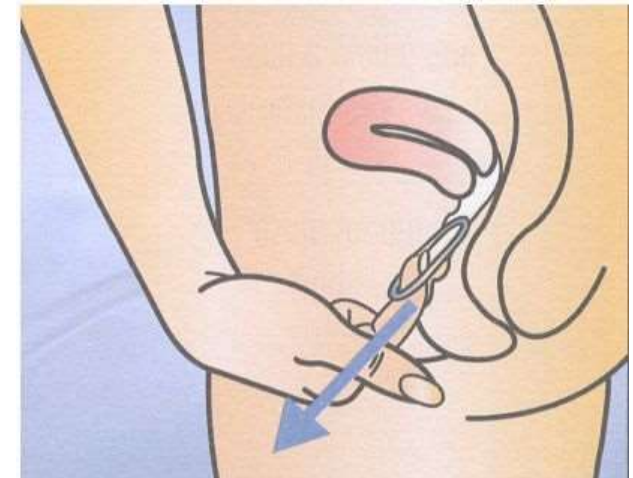
Obrázek 4C

Zaveďte kroužek do pochvy jednou rukou (Obrázek 4A), v případě potřeby roztáhněte stydké pysky druhou rukou. Zasuňte kroužek do pochvy tak, abyste se po jeho zavedení cítila dobře (Obrázek 4B). Ponechte kroužek v pochvě po 3 týdny (Obrázek 4C).



Obrázek 5:

NuvaRing může být vytažen zaháknutím ukazováčku za kroužek nebo uchopením kroužku ukazováčkem a prostředníkem.



4. Postkoitální antikoncepce



- Vysoké dávky gestagenu
- **Postinor – 2 tablety (750ug levonorgestrelu)** - 1 tableta a za 12 hodin druhá 593,- Kč
- **Escapelle 1tbl. – (1500ug levonorgestrelu)**, lze použít do 48 hodin, 72 hod?? ale čím dříve se použije tím lépe. 493,- Kč
- Lze aplikovat i **vysoké dávky klasické antikoncepce, např. Microgynon tbl.** (ethinylestradiol, levonorgestrel) v dávce 4tbl. a za 12 hodin další 4tbl.
- Krvácení 3 dny od podání, pokračování HAK není kontraindikováno
- Lze ji použít max. 1x týdně, narušení menstruačního cyklu
- NÚ: bolesti hlavy, nauzea, bolest i břicha, při zvracení v 1. třech hodinách podat další tabletu

Postkoitální antikoncepce

- **Volně prodejné s ~~omezením~~ (od r. 2011)**
- Nutné vyplnit dotazník s uživatelkami
- Je nezbytné důkladně edukovat klientku a pečlivě vyhodnotit získané údaje
- Věk od 16 let
- Vyzvednout osobně
- Důvod požadování antikoncepce
- Vyloučení těhotenství
- **KI:** malabsorpční sy, jaterní dysfunkce, mimoděložní těhotenství v anamnéze, záněty vejcovodu

ulipristal-acetát (Ellaone) 660,-Kč



- účinný až **do 120 hodin (5 dní)** od pohlavního styku
- nutno před užitím vyloučit možné předchozí těhotenství (alespoň těhotenským testem), neboť nejsou známy údaje o možném vlivu na již vyvíjející se plod.
- nedá se proto doporučit **mladším 18 let**
- Výrazné omezení je také pro **ženy kojící**, kde by měla být učiněna pauza v kojení na dobu nejméně 36 hodin od užití.
- Ne se závažným **poškozením jater**
- nepříznivý vliv na **schopnost řídit** a obsluhovat stroje
- pro následující pohlavní styky až do začátku další menstruace ochranu spolehlivou bariérovou metodou (prezervativ)
- Nejsou známy údaje o účinnosti při opakovaném podání přípravku v průběhu jednoho menstruačního cyklu, proto se nedoporučuje.
- určen především **pro případy mezi 72 a 120 hodinami od pohlavního styku**, kdy již předchozí dva přípravky nelze užít.

Mifegyne (mifepriston) RU 486

- Podle našich platných zákonů lze graviditu ukončit **na žádost ženy do 12. týdne** (což odpovídá přibližně deseti týdnům od oplodňující soulože). Zákon rozlišuje jednak interrupci na žádost ženy, jednak interrupci ze zdravotních důvodů.

mifepriston (1900,- Kč) Rp.

- absolutní přerušení činnosti žlutého tělíska vaječníku (sekundární luteolýza) - odloučení endometria a ukončení těhotenství, zvýšení kontraktility myometria, otevření a dozrání cervixu - zánik embrya a jeho kompletní vypuzení.
- jediná dávka 600 miligramů postačí k přerušení 80 % těhotenství do 42. dne, při pokročilejším těhotenství pak účinnost klesá
- medikamentózní ukončení je indikováno až do 63. dne těhotenství



Postmenopauzální osteoporóza (PMO)

- 5–10% žen v menopauze má osteoporózu
- 40% žen v menopauze má osteopenii
- 40–50% žen ve věku >50 let bude mít osteoporotickou frakturu

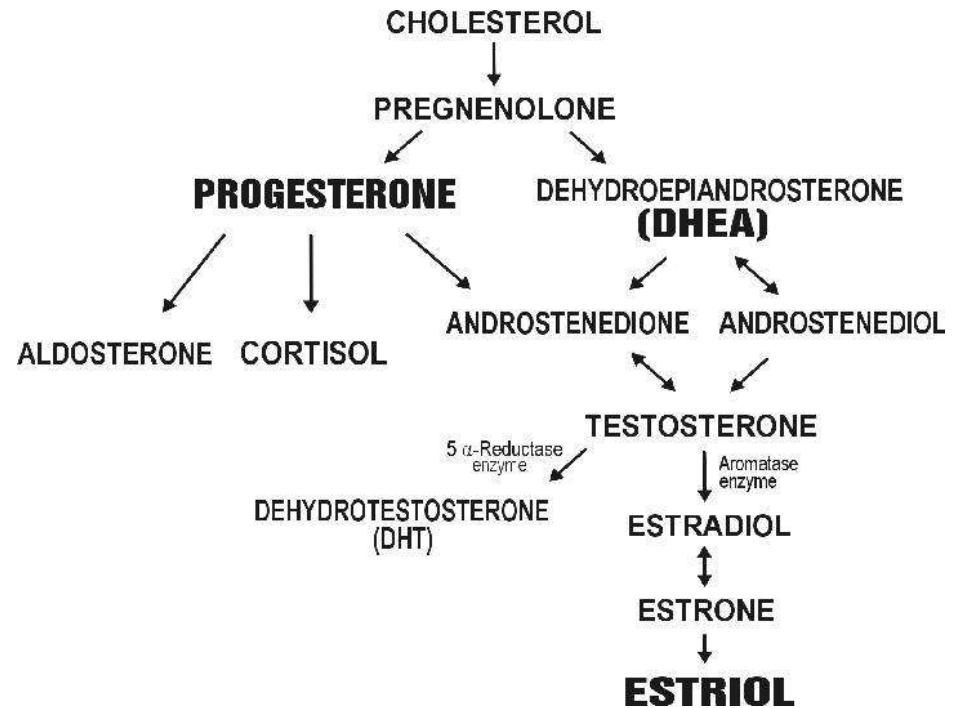
Terapie PMO

- **HRT - hormon replacement therapy**
- raloxifen
- bisfosfonáty
- kalcium a vitamín D

Léčba postmenopauzální osteoporózy

Fyziologický účinek estrogenů:

- Činí kost **méně senzitivní k aktivitě osteoklastů**
- Inhibují **kostní resorpci**
- Stimulují **resorpci kalcia ve střevě**
- Stimulují **syntézu vitamínu D**
- Posouvají poměr tuků ve prospěch **antisklerotických HDL**
- Snižují riziko ICHS o 60 %



HRT

- Léčba volby ??
- Ženy po menopauze (zpravidla **délka léčby 10 let**)
- Účinnost pouze po dobu aplikace
- Jen kombinace estrogenů a gestagenů (po hysterektomii lze i estrogeny samotné)
- Norethisteron, medroxyprogesteron; 17 β -estradiol
- Formy: p.o., TTS, gely,
- Kl: gravidita, karcinom prsu/endometrie, tromboembolie, krvácení
- Více než 5 let → zvětšení rizika kancerogenity (prs, endometrium)

HRT

- Snižuje **riziko zlomenin** obratlů až o 50%.
- Snižuje riziko zlomenin krčku femuru o 25 - 30 %.
- Protektivní účinky se zvyšují s délkou léčby
- Po vysazení HST se protektivní účinky ztrácejí

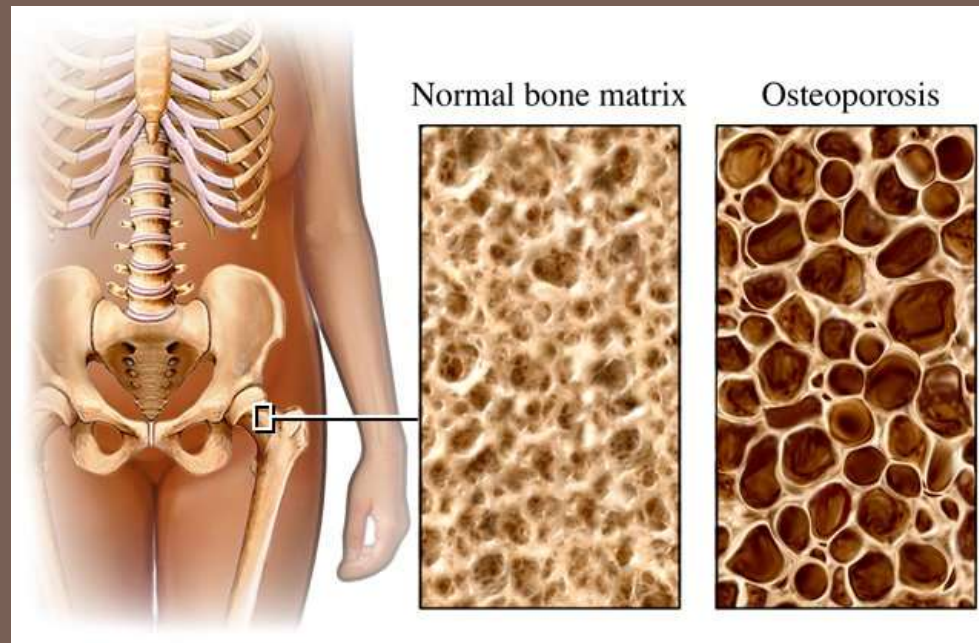
Indikace

- u estrogen deficitního syndromu
- gynekologické vyšetření je negativní (biopsie endometria, sono děložní sliznice, uterobrush.
- délka podávání **10-(15) let** (do 65 roků)

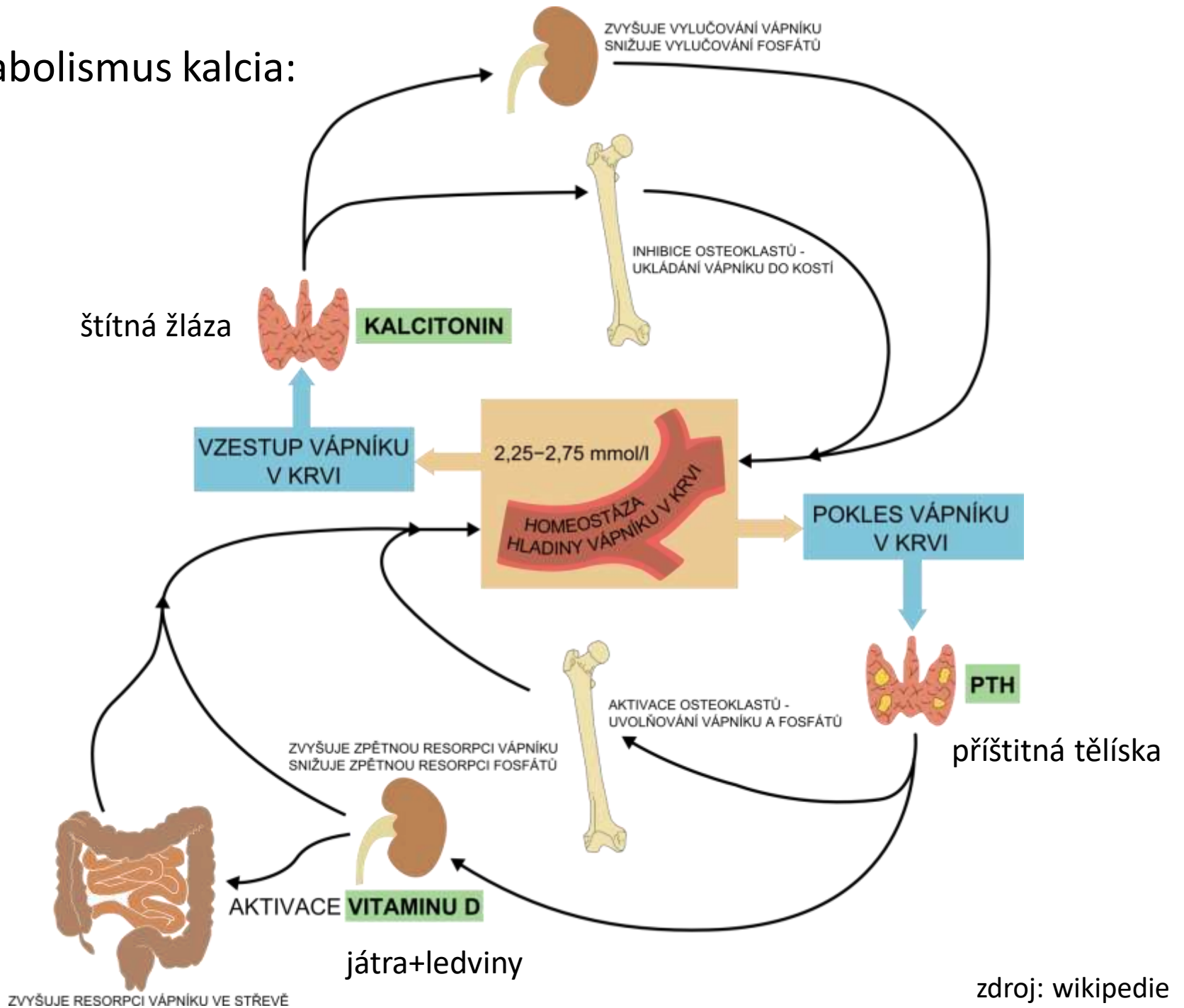
HRT - preparáty

- Cyklická: Climen, Klimonorm, Aktivelle, Livial
- Kontinuální: Kliogest tbl.
- Transdermální: jen 1/25 perorální dávky, obchází jaterní cyklus.
System 50, Extraderm 25,50,100,
Derместril 25,50,100, Climara, Estracomb.

Osteoporóza



Metabolismus kalcia:

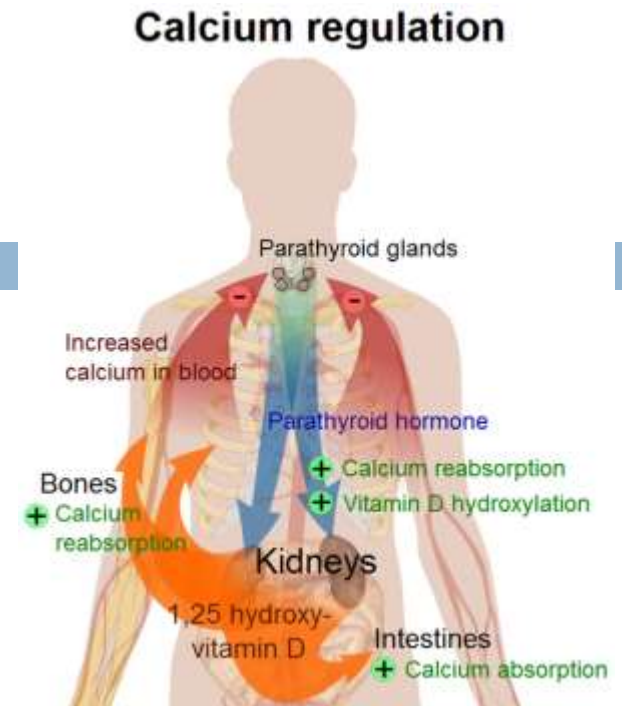


Metabolismus kostí

- Kostní tkáň je **metabolicky velmi aktivní** (*spongiosa*)
- Nepřetržitá **remodelace kostí**
 - osteoresorpce a novotvorba
- Na rovnováze obou těchto dějů závisí objem a pevnost kosti.

Remodelaci zajišťují kostní buňky:

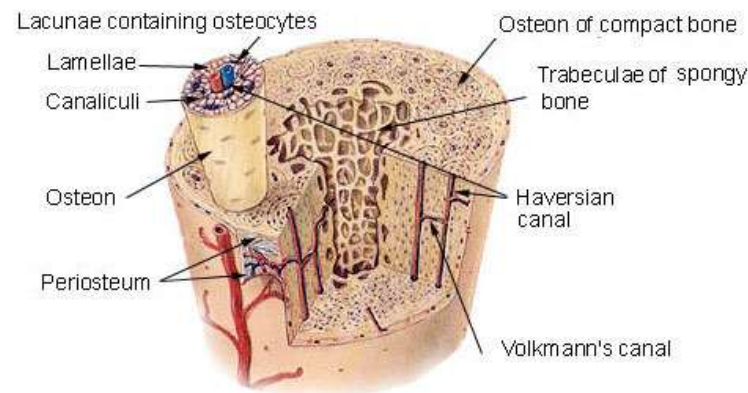
- **osteoklasty** (**modifikované makrofágy**, resorpce kosti)
- **osteoblasty** (typ **fibrocytů**, novotvorba kostní tkáně)
- **osteocyty** (vznikající přeměnou osteoblastů), které parakrinně ovlivňují aktivitu obou předcházejících typů. Vylučují interleukiny, TNF, osteoprotegerin, prostaglandiny a četné další růstové faktory.



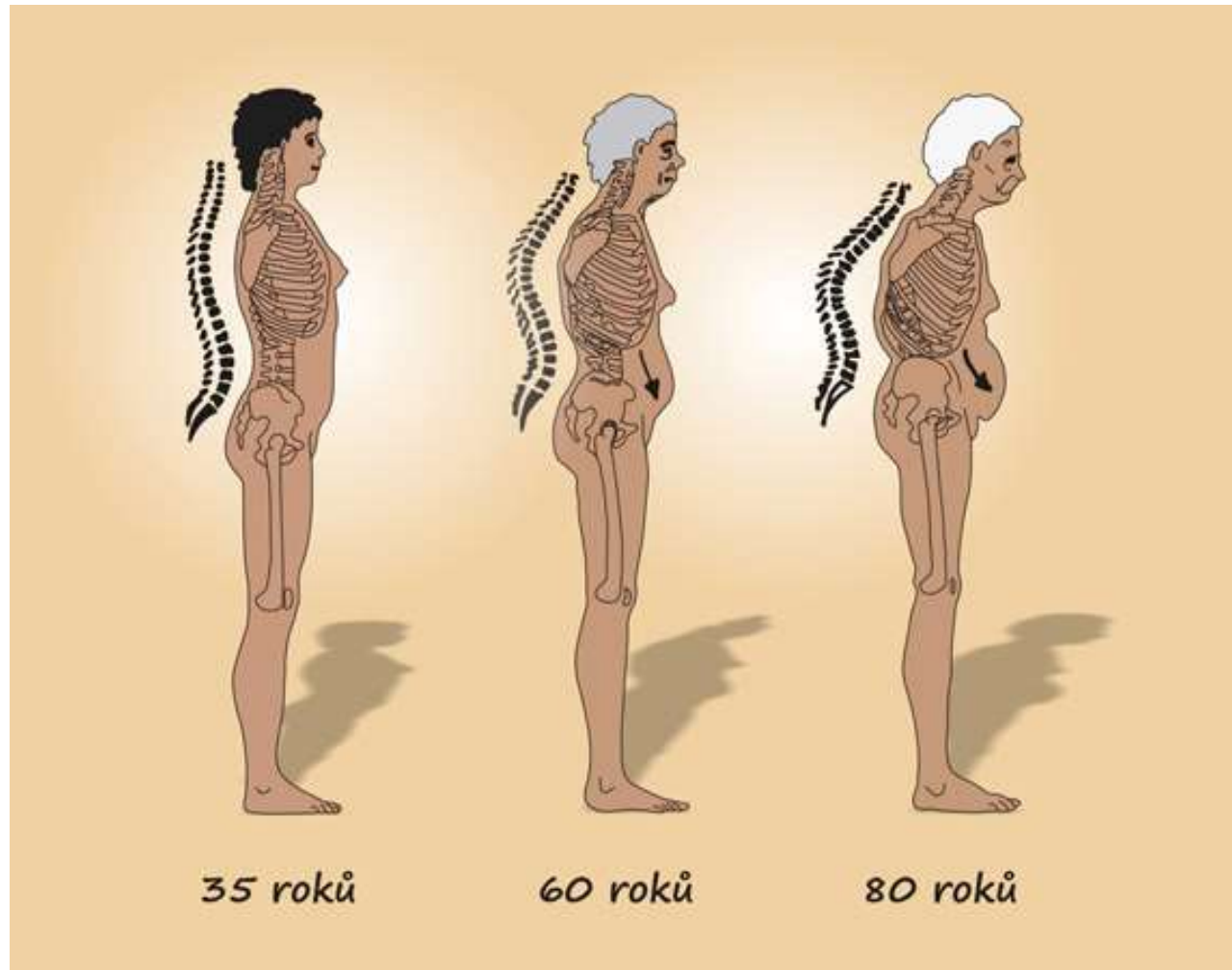
Osteoporóza - systémové onemocnění skeletu

- **úbytek kostní hmoty** při zachování **normálního poměru** mezi minerální a organickou složkou kosti
- důsledkem negativní bilance kostní hmoty
- snížení pevnosti kosti
- nízká kostní denzita
- zhoršení **mikroarchitektury kosti**
- náchylnost ke zlomeninám
- úbytek organické i anorganické slc

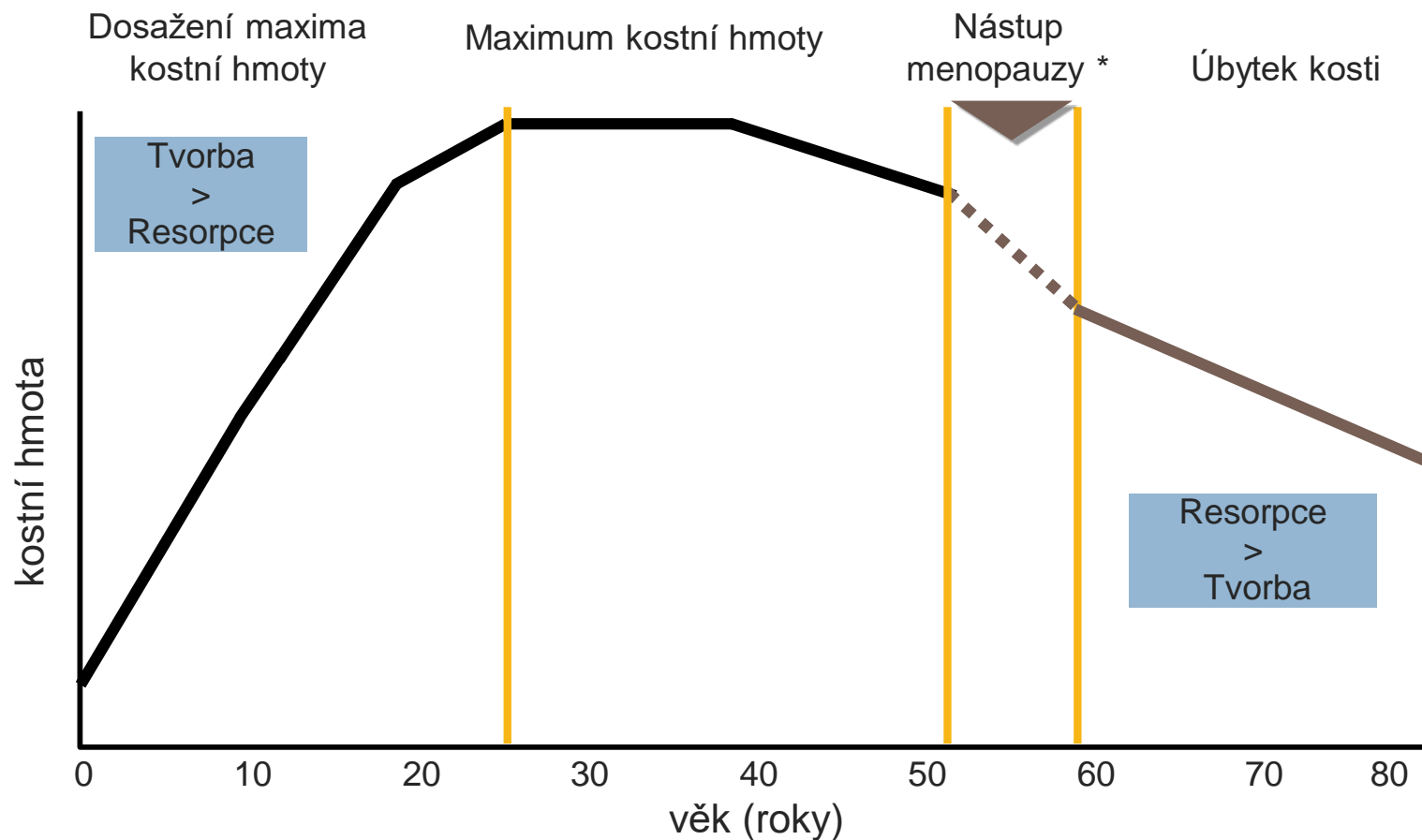
Compact Bone & Spongy (Cancellous Bone)



Jednostranné sesedání obratlů, hrudní páteř se obloukovitě prohýbá. Snižuje se výška postavy, na zádech se tvoří příčné kožní řasy a břišní stěna ochabuje
Po 70. roce je **pravděpodobnost vzniku komprese obratle** u každé druhé ženy



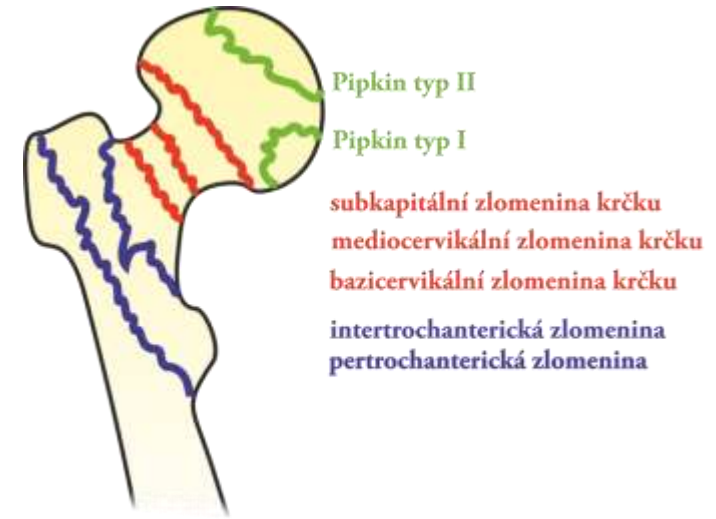
Kostní hmota rychle ubývá s nástupem menopauzy (podle MUDr. Angelika Lapčíková)



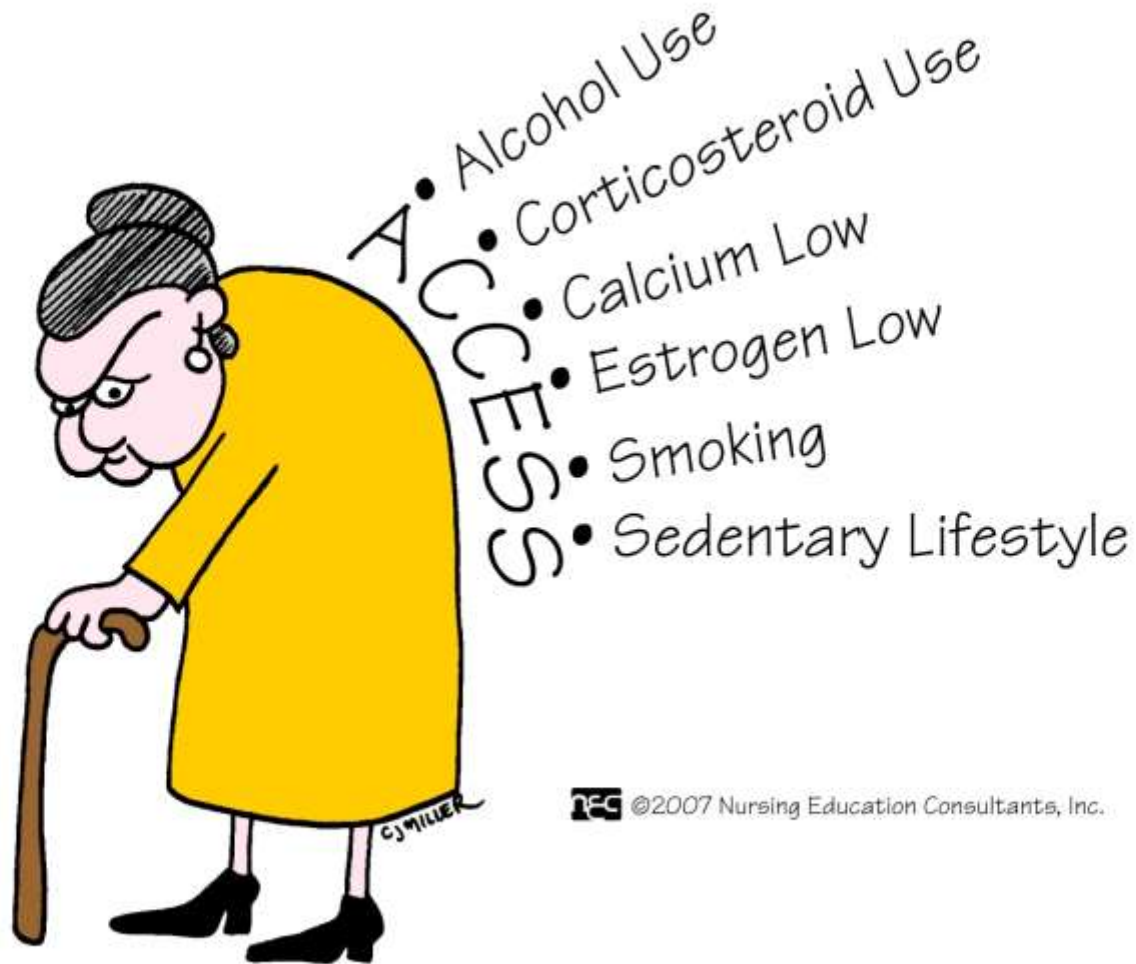
* během tohoto časového období probíhá menopauza

Zlomenina proximálního femuru

- 20-30% pacientů do roka po zlomenině umírá
- 30-40% je trvale odkázáno na péči jiných osob
- Náklady na léčbu osteoporotických zlomenin v Evropě byly 31,8 miliard EUR v roce 2005.



OSTEOPOROSIS RISK FACTORS



NEC ©2007 Nursing Education Consultants, Inc.

“Access” (leads to) Osteoporosis

Diagnostika osteoporózy

- Anamnéza – rizikové faktory
- Klinické vyšetření
- Laboratorní vyšetření
- **Kostní denzitometrie**
- **RTG vyšetření**
- hrudní a bederní páteře v bočné projekci a bederní páteře v zadopřední projekci k ověření přítomnosti zlomenin obratlových těl
- nelze stanovit pokles kostní hmoty
- Vyšetření rehabilitačním pracovníkem



RTG páteře.

Kostní denzitometrie

- Standardem diagnostiky je **Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, (DXA)**
- Výstup denzitometrie – **Bone Mineral Density, BMD**
- nejlépe kvantitativně hodnotitelným prediktorem osteoporotické zlomeniny
- Měření predilekčních míst zlomenin: krček femuru, bederní páteř

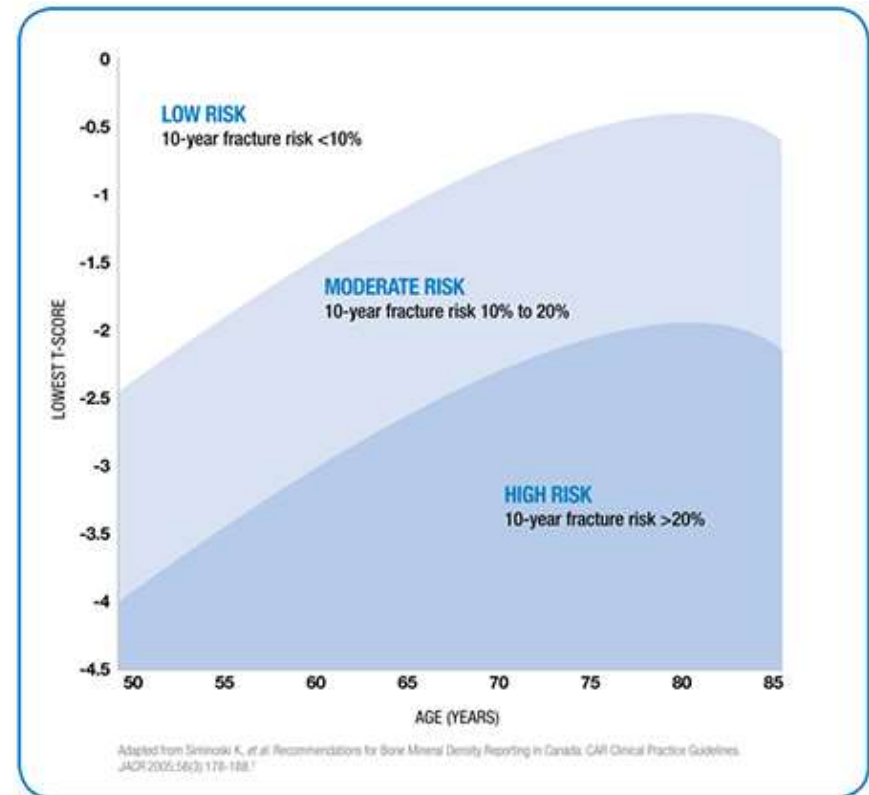


Kostní densitometrie

- Výsledek je vyjádřen jako tzv. **planární kostní denzita (BMD) v g/cm²** a porovnává se s hodnotami zdravé populace.

T-skóre

srovnání **naměřené hodnoty** **oproti průměrné hodnotě mladých zdravých dospělých** téhož pohlaví (SD) – dg u postmenopauzálních žen



Hodnocení DXA

- Osteopenie – T skóre -1.0 až -2.5 SD
- Osteoporóza – **T skóre \leq -2.5 SD**
- Těžká osteoporóza – T skóre \leq -2.5 SD + osteoporotická zlomenina
(↓ výšky obratle o 20%)



Riziko fraktur progresivně narůstá s klesající hodnotou BMD: při poklesu BMD v T-skóre pod hodnotu -2,5 SD dochází u pacientů s primární OP k exponenciálnímu nárůstu rizika fraktur (dg. kritérium OP)

R... L.

Lieu: Acquisition: 11.03.2002 (4.7c)
90 ans: 24.09.1911 Analyse: 11.03.2002 (4.7c)
150 cm 48 kg Blanc Féminin Impression: 11.03.2002 (4.7c)
Médecin: ruffil01.f27

droit COL FEMORAL DENSITE OSSEUSE

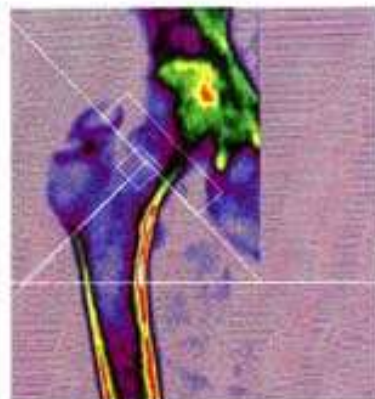
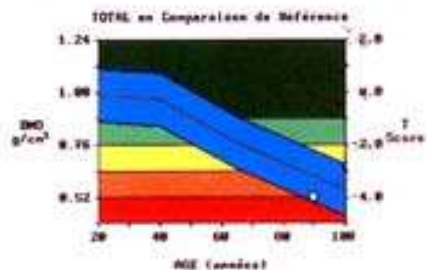


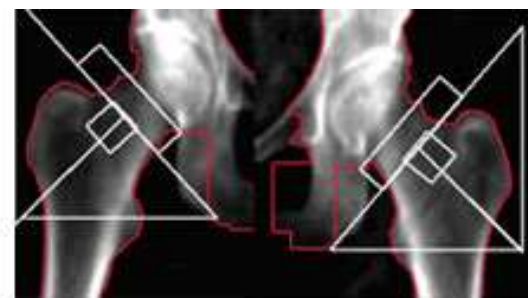
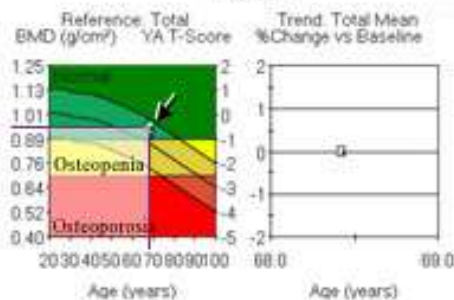
Image Not Diagnostic
0.756 Normale DFO 1.261 200 1.688
00031 84801 2/4 35 200 63 145 96
RFA1500 = 13.261 2005 Neck Angle = 47



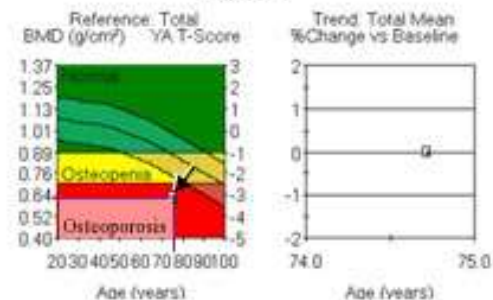
Région	BMD g/cm ³	Adulte-Jeune ¹ % T-Score	Age-Egal ² % Z-Score
TOTAL	0.523	52 -4.0	85 -0.8



68 year old woman



74 year old woman



Terapie osteoporózy



Terapie osteoporózy

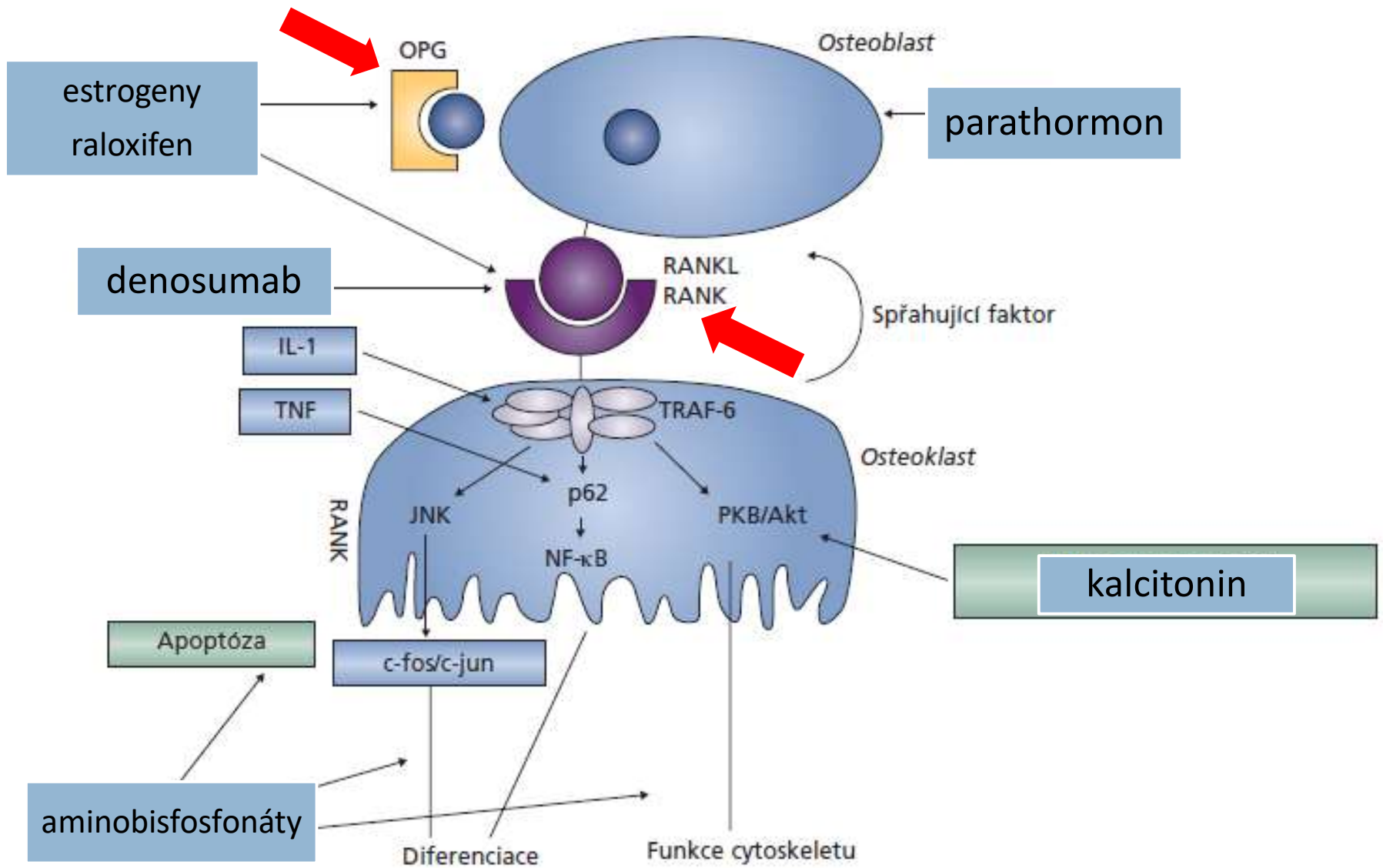
- Zmírnění bolesti
 - Výživa
 - **Cvičení a fyzioterapie**
 - Suplementace kalcia a vit. D
 - **Medikamentózní léčba**
 - Ortézy, bederní pásy
 - Operační léčba
 - Sociální podpora
-
- Aktivní spolupráce pacienta!!!



Prevence osteoporózy

- maximální „peak bone mass“
- léčení chronických dětských nemocí
- odstranit rizikové faktory a dysfunkci GIT
- pestrá strava - kalcium, vitamín D
- aktivní pohyb, zvýšit fyzickou aktivitu
- HRT





- RANKL (receptor-activator of nuclear factor κ B)
- osteoprotegerin

?? Terapie osteoporózy (podle věku a závažnosti osteoporózy)



Farmakologická léčba

Inhibice kostní resorpce

- Estrogeny
- Bisfosfonáty
- (Kalcitonin)
- SERM - raloxifen
- **Stroncium ranelát**
- Kalcium
- Denosumab

antiresorpční terapie - dominantní postavení zaujímají **bisfosfonáty** s aminoskupinou ve vedlejším řetězci

Stimulace kostní tvorby

- Vitamín D
- Anabolika Teriparatid
- **Stroncium ranelát**
- Osteogenon
 - ▣ organické prvky kostní hmoty (ossein) a mikrokrystalický hydroxyapatit) obsahující vápník a fosfor
 - ▣ V oseinu bílkovinné a nebílkovinné látky s pozitivním účinkem na vytváření kostní tkáně.

Kalcium - Ca²⁺

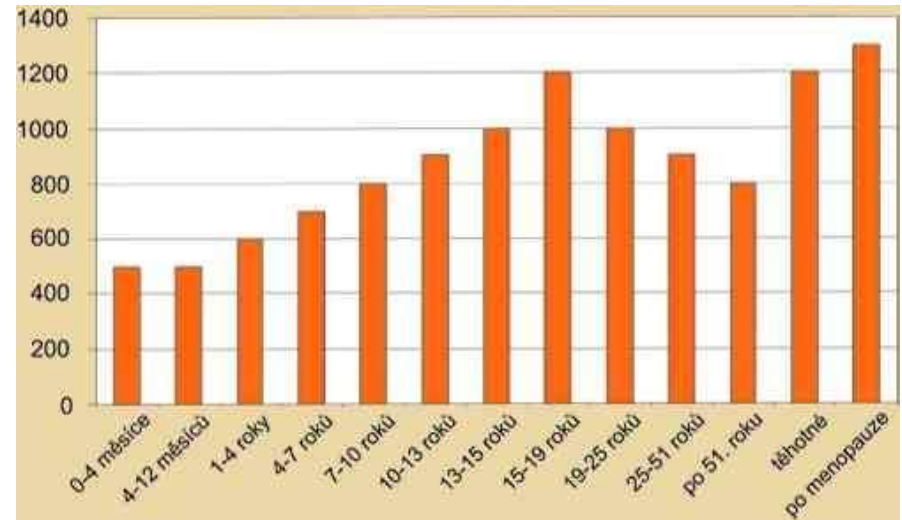


Výživa - obecná doporučení

- Denně **3 porce mléka a mléčných výrobků** se sníženým obsahem tuku (3 dcl mléka, 1 jogurt, 50g sýra)
- Zelenina a ovoce bohaté na vápník
- **Vitamín D (ryby, játra, sýry)**
- **Pohyb** ve venkovském prostředí
- Dostatek pohybu
- 0 kouření, alkohol
- Omezit fosfáty (tavené sýry Coca-cola)
- Omezit oxaláty (rebarbora, chřest, špenát, kakao)

Doporučený příjem kalcia:

- Všichni 19-65 let .. 1000 mg
- Muži pod 65 let .. 1500 mg
- Těhotné > 19 let .. 1000mg
- Těhotné < 19 let .. 1200mg
- Kojící > 19 let .. 1000mg
- Kojící < 19 let .. 1200mg
- Ženy před i po menopauze s HRT .. 1000mg
- Ženy před i po menopauze bez HRT .. 1500 mg
- Muži i ženy nad 65 let s osteoporózou .. 1500 mg
- Muži i ženy nad 65 let bez osteoporózy .. 1000 mg



Aplikace večer, nebo rozdělit během dne

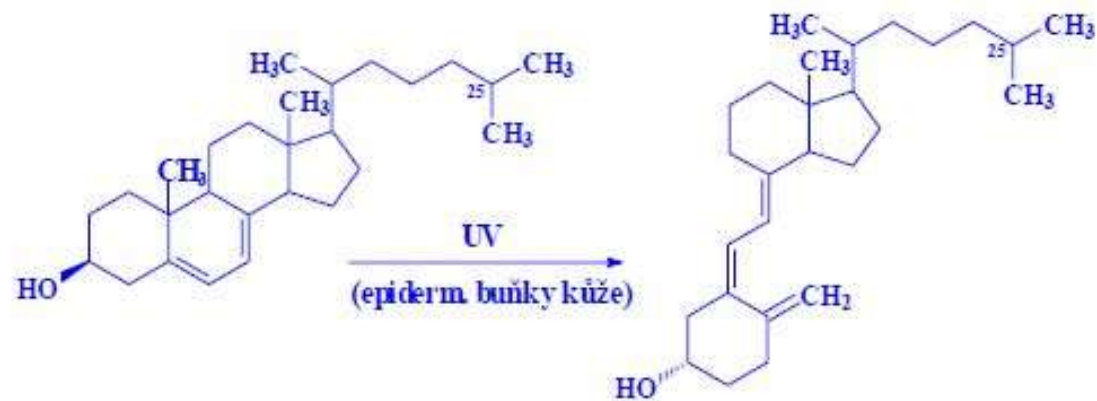
Soli kalcia (HVLP)

- zvýšení nabídky kalcia k mineralizaci
- levné, jako monoterapie však málo účinné
- denní příjem dostatečný v potravě (1 g)
- časté zácpy
- terapeuticky 500 mg denně
- *kalcium laktát* či *glukonát*



- soli kalcia nemají doložen efekt na zlepšení osteoporózy, **ale**
- dostatek kalcia podmínkou léčby osteoporózy
- nedostatek kalcia průběh zhoršuje, bývá od 70 let u žen

Vitamin D (cholecalciferol, ergocalciferol)



7-dehydrocholesterol
(provitamin D₃)

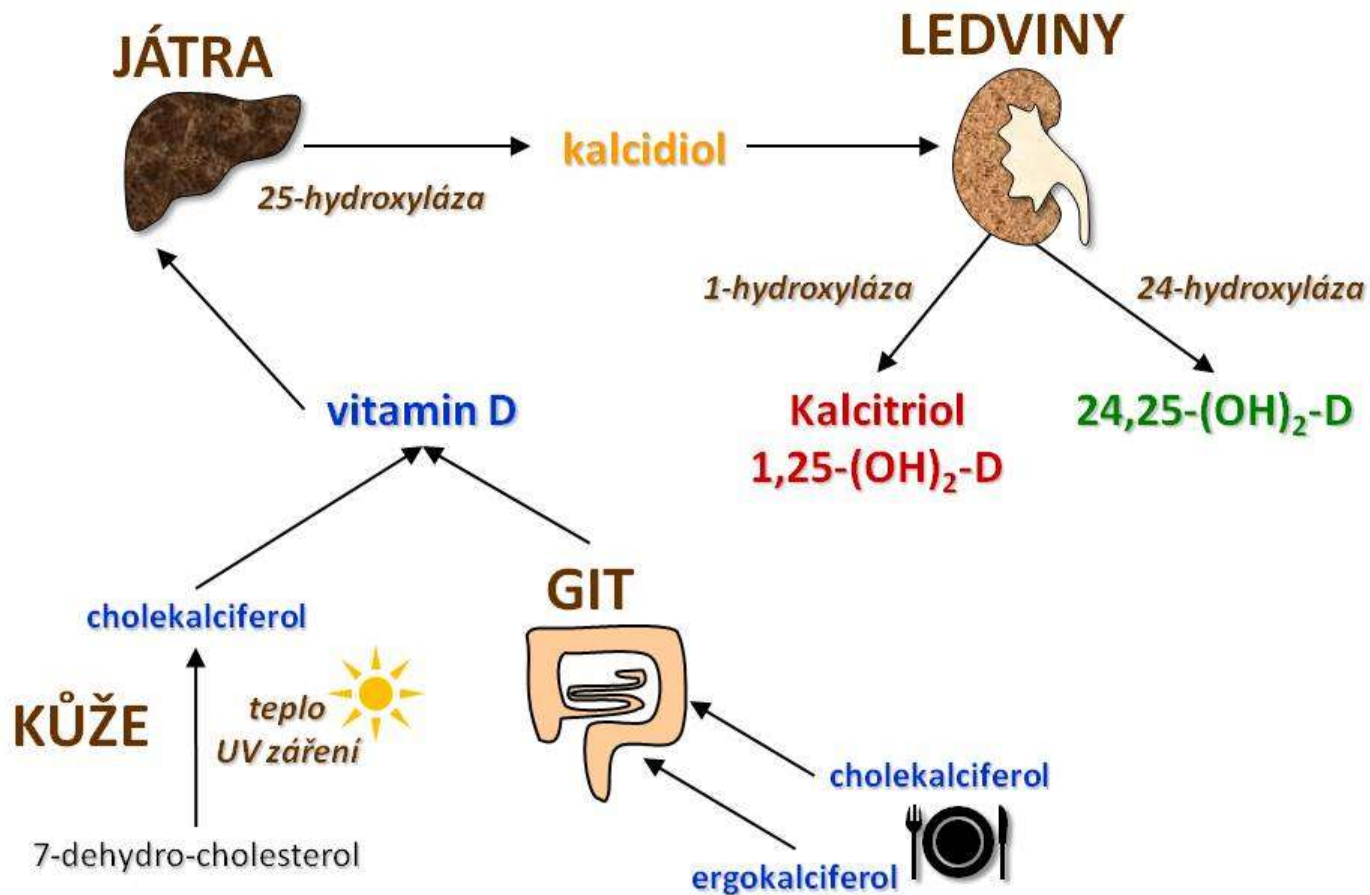
cholecalciferol
(vitamin D₃)

ergosterol
(provitamin D₂)

ergocalciferol
(vitamin D₂)

Vitamin D (cholecalciferol-D3, ergokalciferol - D2)

Metabolismus vitaminu D



Vitamín D - funkce

- **Stimuluje osteoblasty - uvolňuje kalcium z kostních buněk** a tímto kalcium je mineralizována kost
- stimuluje produkci RANKL (receptor-activator of nuclear factor κ B ligand)
- stimuluje **absorpci vápníku ve střevě** - ve střevě zvyšuje produkci calcium-binding-proteinu, pomáhá přenosu vápníku ze střeva do buněk střevního epitelu
- zvýšení nabídky Ca^{2+} (podpora mineralizace)
- zvyšuje reabsorpci vápníku v ledvinách
- Inhibuje kostní resorpci supresí PTH
- **vlivem vitamínu D se zvyšuje vstřebávání kalcia a fosforu ve střevě, klesá syntéza a produkce parathormonu a zvyšuje se mineralizace kosti.**

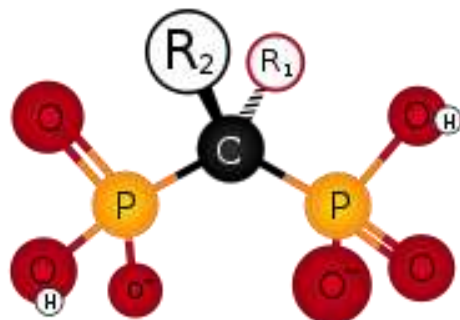
Vitamín D

- **Dávka 800 IU**
- ~~Infadin gtt~~
- Vigantol gtt
- Vitamín D Slovakofarma cps
- ~~Calciferol inj.~~
- Kombinované preparáty s kalcieom

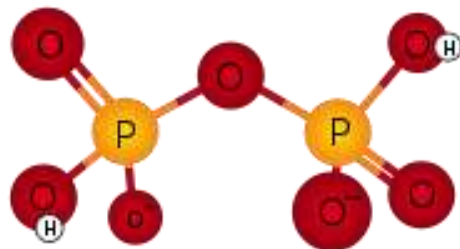
Analoga vitaminu D

- 1 alfa (OH) D3 – alfakalcidol (Rocaltrol cps, Alpha D3)
- 19 nor 1,25 (OH)₂ D2 – parikalcitriol (Zemplar)

bisfosfonáty



Bisphosphonate



Pyrophosphate

Agent	R ₁ side chain	R ₂ side chain
Etidronate	-OH	-CH ₃
Clodronate	-Cl	-Cl
Tiludronate	-H	-S--Cl
Pamidronate	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Neridronate	-OH	-(CH ₂) ₅ -NH ₂
Olpadronate	-OH	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
Alendronate	-OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
Ibandronate	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N
Risedronate	-OH	
Zoledronate	-OH	

Bisfosfonáty

Generace	Chemická struktura	Příklady	Antiresorpční potenciál
První	Krátký alkyl nebo halogen v postr. ř.	Etidronát	1
		Clodronát	10
Druhá	Terminálně aminoskupina	Tiludronát	10
		Pamidronát	100
		Alendronát	100-1000
Třetí	Cyklický postranní kruh	Risedronát	1000-10,000
		Ibandronát	1000-10,000
		Zoledronát	10,000+

Bisfosfonáty

- Redukují **aktivitu, adhezi a počet osteoklastů**
- Indukují **apoptózu** osteoklastů
- Brání **přichycení** osteoklastů na povrch kosti
- Snižují kostní obrat
- Léčba bisfosfonáty vede k tvorbě **normální lamelární kosti**
- Vzestup minerální hustoty (BMD) a mineralizace tkáně
- **Neovlivňují aktivitu osteoblastů**

Podmínka efektu: dostatečná nabídka kalcia a vitamínu D

Interakce na úrovni absorpce

- extrémně vysoká afinita k vazbě s divalentními kationty (Ca^{2+} , Fe^{2+}) s následným snížením resorpce

optimální adsorpce 2 hod před jídlem

- ↓ dostupnosti na 69% - ½ hod před jídlem
- ↓ dostupnosti na 10% - s jídlem
- ↓ dostupnosti na 34% - 2 hod po jídlu
- Iritace slitnice jícnu a žaludku při denním podávání se neuplatňuje při užívání v delších časových intervalech
- **Žádné další klinicky významné interakce**

Ráno, nalačno, zapít dostatečným množstvím ČISTÉ vody a 30-60 minut nejíst a nelehat si

Bisfosfonáty – dispensační minimum

- Tbl. ve stoje, zapít výhradně obyč. vodou (min. 3 dcl), 30 min před jídlem
- Nedrtit, nežvýkat
- Nejdřív 30 min po tabletě snídani, až pak se dá znovu si lehnout – GER !!!
- IT: při užívání kortikosteroidů klesá vstřebání Ca a P ze střeva → pokles sérových hladin Ca (možná hypokalcémie). Řešení je přívod Ca a D vit.
- Pozor na NSAIDs (zvyšují dráždění GIT)

Bisfosfonáty

Nežádoucí účinky:

- GIT symptomy – dyspepsie, průjmy,... (p.o.)
- muskuloskeletální bolesti, teploty (parenterální formy)
- porucha remodelace kosti – nízkoenergetické fraktury dlouhých kostí
- Osteonekrózy čelisti???

LÉKOVÉ PRÁZDNINY PO 5 LETECH (efekt léčby přetrvává 1 rok)

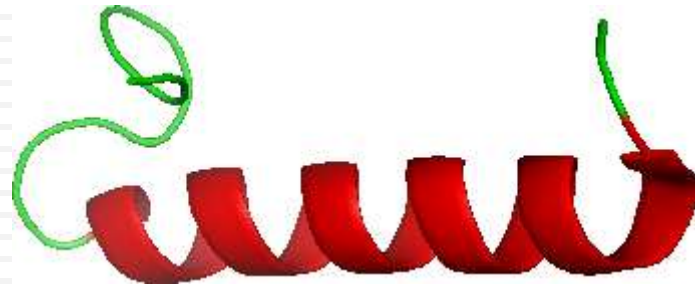
Indikace:

- Osteoporotické zlomeniny
- Všechny formy osteoporózy včetně kortikoidy navozené OP
- Pagetova choroba
- Hyperkalcémie provázející karcinomy s kostními metastázami nebo mnohočetný myelom



kalcitonin

Miacalcic spr 200IU, Tonocalcin 200IU spr



Miacalcic® 200

LOSOSÍ KALCITONIN Nasal

zabraňuje
dalším komplikacím
osteoporózy

působí silně
analgeticky



Miacalcic® nosní sprej

Regulátor rovnovážného stavu 480-9

Účinek: Syntetický lososí kalcitonin. Nejsíť sprej v lahvičkách s obojnásobným dávkováním: 200 kJ (14 kJ) a 400 kJ (28 kJ).
Indikace: Postmenopauzální osteoporóza, fragilní kožní choroby, bolestivost kostí, neuroendokrinní poruchy (šarlatová choroba). Vždy upravit infuzi a přípravu. **Dávkování:** Závisí na indikaci. Vždy upravit infuzi a přípravu. **Kontraindikace:** Přesná věst na lososí kalcitonin nebo kromokalcin (silnou látku přípravku). **Speciální upozornění:** U pacientů s podstatným na přecitlivělost na kalcitonin se doporučuje provést před zahájením léčby kožní test. Zvláštní opatření je nutná u silně hotých a kožních žen a u dětí do 14 let věku, dle své své příslušnosti a vzhledu těla. Vždy upravit infuzi a přípravu. **Interakce:** Žádné reakce. **Nežádoucí účinky:** Lokální nosní reakce jsou běžné. Z nejčastějších celkových reakcí jsou: bolesti hlavy, nauzea, závratě, zrudnutí obličeje, ústní, baryngická, nosní bolesti, poruchy zadržování, změna chuti, zvýšení krevního tlaku, kašel, poruchy vidění, bolesti kloubů a příznaky podobné chřipkovitým. Reakce přecitlivělosti jako je generalizovaná kožní reakce, v opožděných případech: anafylaktický šok. Vždy upravit infuzi a přípravu. **Poznámka:** Dříve než se předepíše, přičítá se upravit infuzi a přípravu.

Literatura:
1. Chenuat H, Ché et al. AM J Med 2000;109:267-276. 2. Lyritis GP et al. Acta Orthop Scand, 68, suppl 275, 1997, 112-114.

 NOVARTIS

Novartis Czech Republic s.r.o., sektor Pharma
P.O. Box 151, V Olsinách 75, 100 00 Praha 10
tel.: 02/ 81 002 200, fax: 02/ 81 002 201

Kalcitonin – nepoužívá se!!!!

- Tlumí na přechodnou dobu několika desítek minut aktivitu osteoklastů a tím **snižuje kostní resorpci – přímá inhibice**
- Indukuje zvýšení cirkulujících beta-endorfinů – **analgetický účinek, zejména u kompresivních fraktur obratlů**
- Redukuje syntézu prostaglandinů spojených s tvorbou bolesti. Zvyšuje práh pro bolest.
- Snižuje hladinu Ca a P v plasmě

- Syntetický lososí kalcitonin
- Dávka 200 IU/den zvyšuje BMD L páteře o 3,8 % /rok a o 8%/ 2 roky
- Nebyl prokázán vliv na proximální konec femuru

Dávkování: 200 IU denně po 3-6 měsíců.

SÚKL 23.7.2012 - Kalcitonin – omezení indikací

- na základě předběžných výsledků dvou klinických studií se zatím neregistrovaným kalcitoninem pro perorální podání, ze kterých byl patrný **vyšší výskyt karcinomu prostaty** u léčených pacientů
- Výskyt nádorových onemocnění byl sice obecně nízký, ale v porovnání s placebem se vyskytovaly o 0,7% častěji ve studiích s perorálním kalcitoninem a o 2,4% častěji ve studiích s kalcitoninem podávaným intranasálně.
- **Příčina** častějšího výskytu malignit u pacientů léčených kalcitoninem **není zatím známa**, je ovšem možné, že kalcitonin urychluje promoci a/nebo progresi nádorových onemocnění, jak bylo naznačeno i výsledky několika publikovaných in vitro a in vivo studií.

SÚKL 23.7.2012 - Kalcitonin – omezení indikací

- EMA - omezení užívání LP obsahujících kalcitonin – přípravky pro **intranasální podání staženy z trhu**, používání injekčního kalcitoninu v ostatních indikacích bude omezeno na podávání v co nejnížší dávce po co nejkratší dobu.
- dlouhodobé podávání kalcitoninu může u léčených pacientů vést k malému **zvýšení rizika rozvoje nádorových onemocnění**
- pouze **pro krátkodobou léčbu** a to pouze v indikacích Pagetova choroba, prevence akutní ztráty kostní hmoty u imobilizovaných pacientů a hyperkalcémie způsobená nádorovým onemocněním
- Pro prevenci akutní ztráty kostní hmoty je doporučená délka léčby dva týdny, maximální délka léčby by neměla přesáhnout čtyři týdny
- U Pagetovy choroby by měl být kalcitonin podáván pouze u pacientů, kteří neodpovídají nebo netolerují alternativní léčbu a léčba kalcitoninem by měla být omezena na tři měsíce

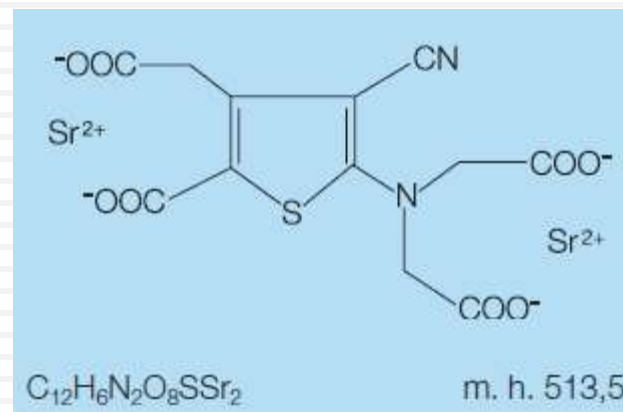
SERM - Raloxifen

- „selective estrogen receptor modulators“
- Snižuje kostní obrát na premenopauzální úroveň.
- Zvyšuje BMD po 2 letech o 2-2,5 %
- Vyšší **riziko flebotrombózy**
- Návaly horka. Křeče v lýtkách.
- Gynekologické krvácení
- Snižuje riziko výskytu ICHS a ca mammae.
- Snižuje hodnoty LDL cholesterolu ale nezvyšuje HDL cholesterol
- léčivo první volby u pacientek s vysokým rizikem první zlomeniny ??



Stroncium ranelát

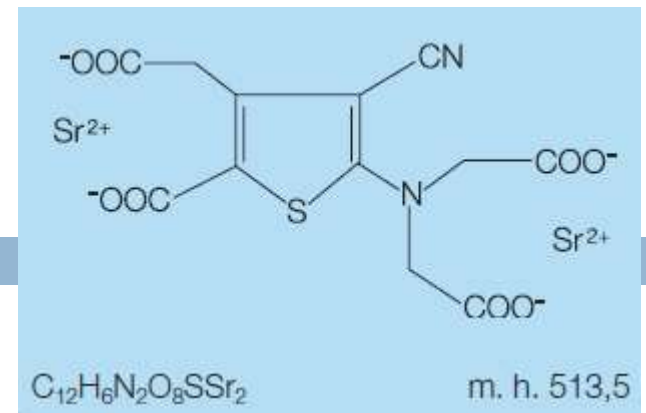
PROTELOS 2 g zrněný prášek pro přípravu perorální suspenze (28x2g)



Stroncium ranelát

- Stopový prvek, podíl v přírodě 0,01%
- sůl kyseliny ranelové, dva stabilní atomy stroncia
- Částečně zabudován do struktury hydroxyapatitu – zvyšuje pravidelnost krystalů a pevnost kosti
- Ranelová sůl ↑ bilo dostupnost (25%) a zlepšuje toleranci
- **zvyšuje replikaci prekurzorů osteoblastů, syntézu kolagenu** a snižuje diferenciaci osteoklastů- vede ke zvýšení kostní formace a ke snížení resorpce kostní hmoty.
- vazba na vápníkové receptory regulující sekreci parathormonu
- **Zvýšení novotvorby i inhibice resorpce kosti**
1. lék s duálním účinkem !!!

Stroncium ranelát



- p.o. dostupnost 25%

NÚ: vzácné

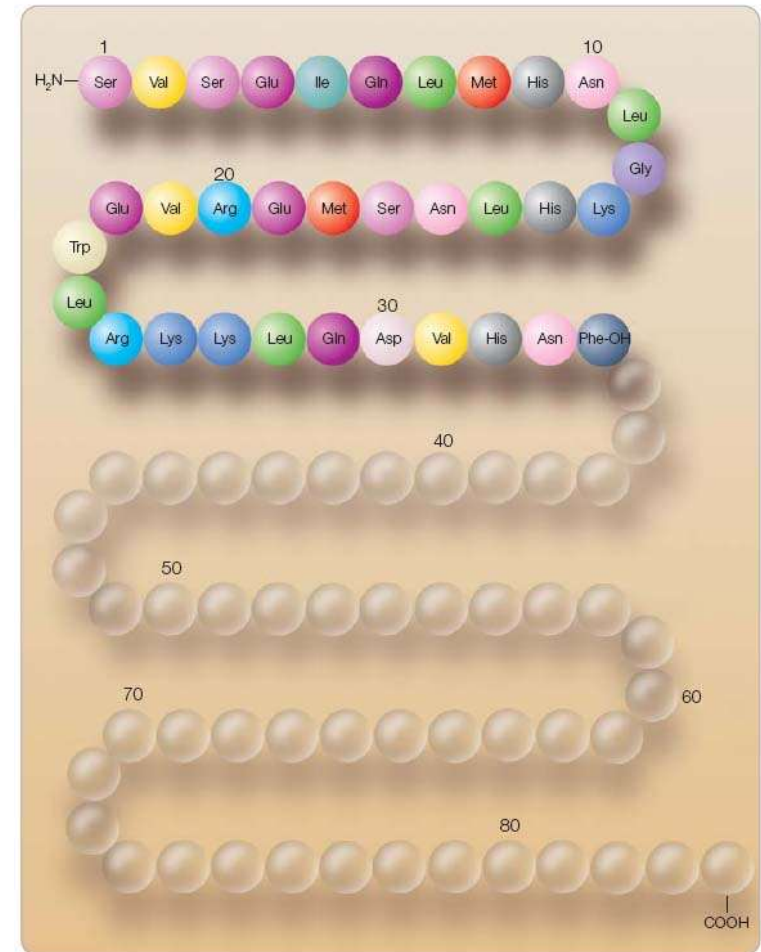
- nauzea a průjem (ukončení terapie u 2,2 % pacientek (1,3 % placebo))
- bolesti hlavy, dermatitida, nebo kožní ekzémy a zvýšení hodnot jaterních transamináz

Interakce:

- Biologickou dostupnost strontium ranelátu snižují adsorpční antacida, kalcium
- komplexy s tetracykliny a chinolony
- užívat antacida nejméně dvě hodiny po stroncii, je přijatelné i současné užívání.
- **Podávají se 2 g strontium ranelátu - 1krát denně, nejlépe večer před spaním alespoň 2 hodiny po večeři**

teriparatid

- prevence progrese postmenopauzální či glukokortikoidní osteoporózy při selhání antiresorpční léčby – (nákladný, pouze vybraná osteocentra, max. 2 roky)
- Rekombinantně získaný **syntetický parathormon aminoterminální 1-34 fragment**
- Maximum účinku: za 12 měsíců
- Intermittentní podávání, **18 měsíců**
- Injekční forma (s.c. 20μg) břicho



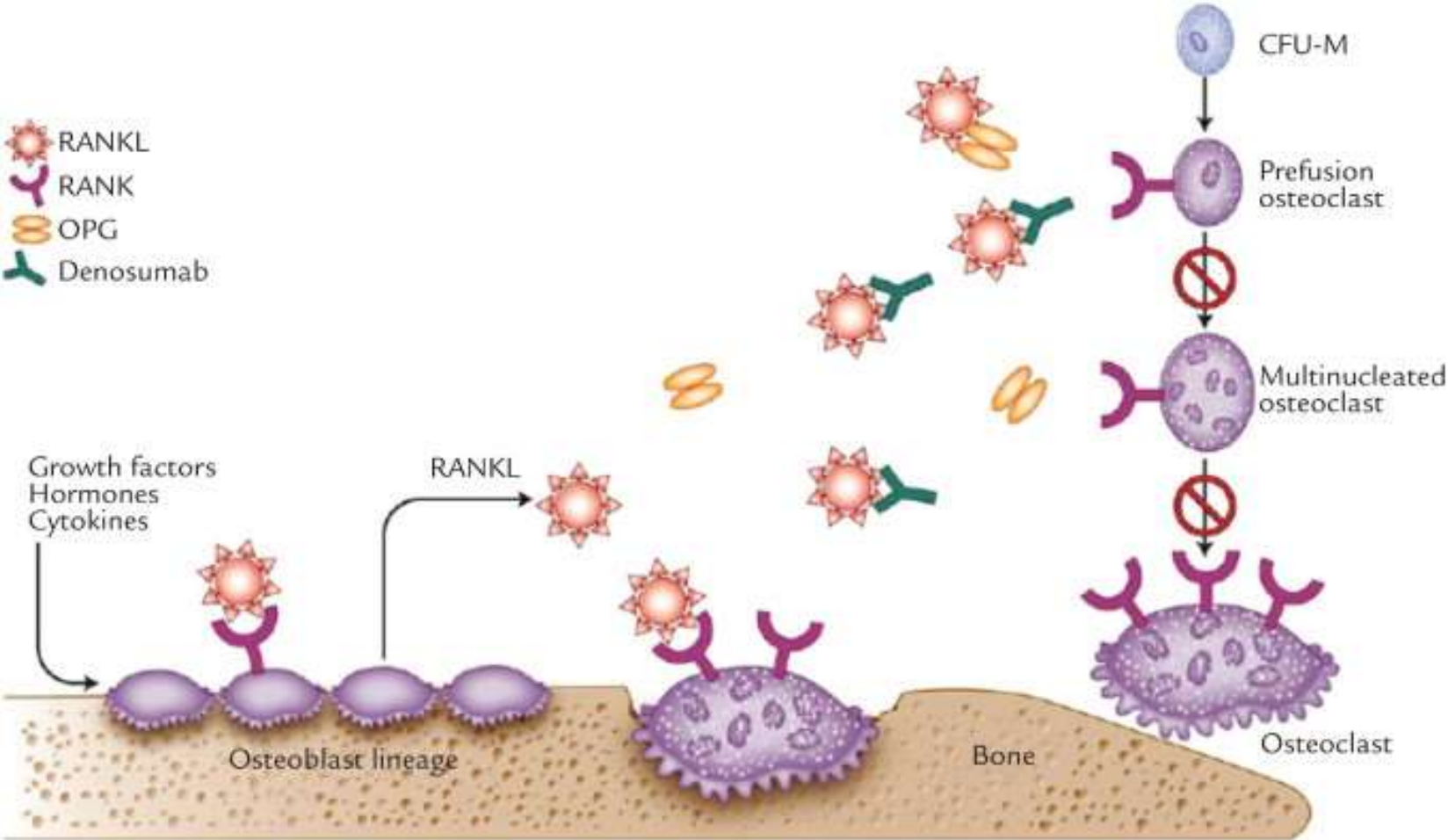
Obr. 1 Teriparatid [rhPTH(1-34)] – sekvence aminokyselin.

Analoga PTH - teriparatid

- stimulace osteoblastů → **zvýšení novotvorby kosti**
- potlačení efektu na resorpci kosti (proti PTH – 84 AMK)
- Stimuluje kostní novotvorbu
- Zvyšuje tvorbu OB
- Snižuje apoptózu OB
- Stimuluje kostní remodelaci
- Zlepšuje počet a pevnost trabekul
- Zlepšuje sílu kortikální kosti a její geometrii
- Efekt i na VEGF - vaskularizace
- ↓ rizika fraktury o 65-90%



Denosumab (Prolia)



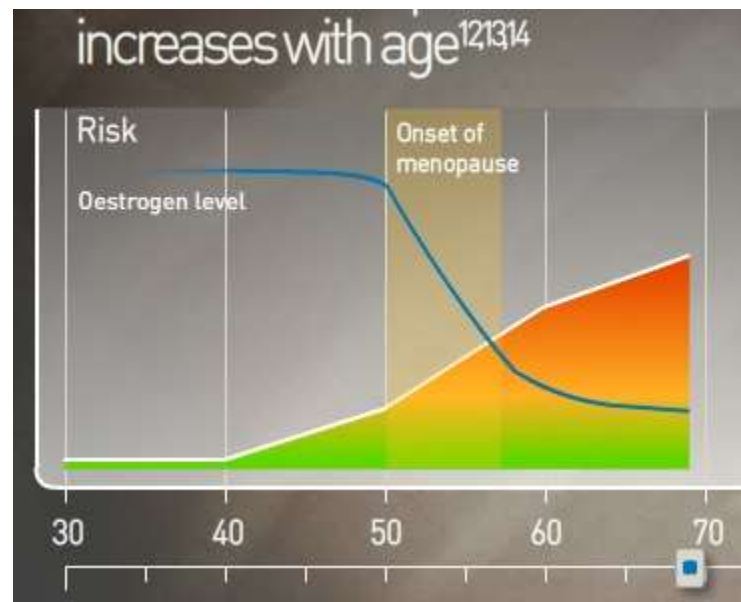
Denosumab (Prolia)



- Pacienti preferují podkožní injekci 1x za 6 měsíců, místo tablet 1x měsíčně (77%)
- **Studie Freedom (10 000 žen)**
- U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat
- U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat.
- Dobrá snášenlivost, nízký potenciál IT

Ve studiích prokázáno snížení výskytu zlomenin oproti alendronátu

- Ženy po menopauze mají sníženou hladinu estrogenů – zvýšená exprese RANK ligandu – vyšší aktivita osteoklastů



Denosumab

- Denosumab - nový antiresorpční lék ovlivňující signální dráhu RANK ligandu a biologii kosti
- Pozitivní vliv i na kortikální kost
- Vysoká afinita pouze k RANKL kostních buněk bez tvorby neutralizujících protilátek
- Denosumab se nehromadí ve skeletu
- Denosumab se nevylučuje ledvinami
- Rychlá reverzibilita útlumu kostní remodelace vysazení léčby
- **Jediná monoklonální protilátka na Rp.** (ostatní nemocniční žádanka)

