



Lékové profily

Raloxifen

MUDr. Jan Rosa

DC MEDISCAN-Euromedic, Praha

Souhrn

Rosa J. **Raloxifen**. *Remedia* 2007; 17: 430–436.

Raloxifen je selektivním modulátorem estrogenových receptorů, který je indikován v dávce 60 mg denně k léčbě a k prevenci postmenopauzální osteoporózy. V USA je nyní raloxifen doporučen i k prevenci invazivního karcinomu prsu u pacientek s osteoporózou a u pacientek ve vysokém riziku karcinomu prsu. Jeho účinnost ve smyslu zvýšení denzity kostního minerálu (BMD), snížení markerů kostní remodelace a redukce rizika zlomenin byla zkoumána několika klinickými studii 2. a 3. fáze. Raloxifen ve srovnání s placebem zvyšuje BMD o 2–3 %. U pacientek s postmenopauzální osteoporózou a prodělanou zlomeninou obratlového těla snižuje riziko zlomenin obratlových těl o 30 %. U pacientek s osteopenií/osteoporózou je podáváním raloxifenu dosaženo 55% snížení rizika zlomeniny obratlových těl a u pacientek s densitometricky prokázanou osteoporózou bez prevalentní zlomeniny obratlového těla vede léčba raloxifenem k redukcí rizika o 69–72 %. Riziko nevertebrálních zlomenin je sníženo o 47 % pouze u pacientek s těžkou zlomeninou obratlového těla. Raloxifen snižuje výskyt invazivního karcinomu prsu u pacientek s osteoporózou (o 66 % po léčbě trvající 8 let) a rovněž u žen s ischemickou chorobou srdeční (o 36 % po léčbě trvající 5 let). Snížení rizika onemocnění karcinomem prsu při léčbě raloxifenem je u žen ve vysokém riziku srovnatelné s účinností léčby tamoxifenem. Raloxifen příznivě ovlivňuje biochemické faktory kardiovaskulárního rizika. Jediným závažným nežádoucím účinkem léčby je zvýšené riziko žilního tromboembolismu. Dalšími možnými vedlejšími účinky jsou bolesti dolních končetin a návaly horka. Raloxifen je vhodným léčivem u postmenopauzálních žen v šestém a sedmém deceniu, přičemž nejvyšší účinnost lze předpokládat u pacientek bez předchozí zlomeniny obratlového těla.

Klíčová slova: raloxifen – selektivní modulátory estrogenových receptorů – osteoporóza – denzita kostního minerálu – zlomeniny – karcinom prsu.

Summary

Rosa J. **Raloxifene**. *Remedia* 2007; 17: 430–436.

Raloxifene is a selective estrogen receptor modulator indicated for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis at a dose of 60 mg daily. In the USA, it is also recommended for the prevention of invasive breast cancer in patients with osteoporosis and those at high risk of breast cancer. Its efficacy in increasing bone mineral density (BMD) and reducing bone remodeling markers and fracture risk was tested in a number of phase 2 and 3 clinical trials. Raloxifene increases BMD by 2–3 % compared to placebo. In patients with postmenopausal osteoporosis and a history of vertebral body fracture, raloxifene reduces the risk of such fracture by 30 %. Vertebral fracture risk reduction is 55 % in patients with osteopenia/osteoporosis and 69–72 % in patients with densitometrically diagnosed osteoporosis and no history of vertebral body fracture. Non-vertebral fracture risk is diminished by 47 % in patients with serious vertebral body fracture only. Raloxifene reduces the incidence of invasive breast cancer in patients with osteoporosis (by 66 % after 8 years of treatment) or coronary heart disease (by 36 % after 5 years of treatment). In women at high risk of breast cancer, raloxifene is comparably effective in breast cancer risk reduction as tamoxifen. Raloxifene has a positive effect on biochemical cardiovascular risk factors. The only serious adverse effect of raloxifene is increased risk of venous thromboembolism. Other possible adverse effects are lower limb pain and hot flashes. Raloxifene is suitable for use in postmenopausal women in their sixth and seventh decades of age and is expected to be most effective in patients with no history of vertebral body fracture.

Key words: raloxifene – selective estrogen receptor modulators – osteoporosis – bone mineral density – fractures – breast cancer.

Farmakologická skupina

Raloxifen (ATC kód G03XC01) je v současné době jediným představitelem skupiny druhé generace selektivních modulátorů estrogenových receptorů (selective estrogen receptor modulators – SERM) [1].

Chemické a fyzikální vlastnosti

Raloxifen je chemicky [6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-benzothiofen-3-yl]-{4-[2-(1-piperidyl)ethoxy]fenyl}-methanon (**obr. 1**). V přípravku je obsažen ve formě hydrochloridu.

Sumární vzorec:

$C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$ (hydrochlorid)

Molekulová hmotnost:

510,05 (hydrochlorid)

Raloxifen hydrochlorid je téměř bílý nebo nažloutlý prášek těžce rozpustný ve vodě.

Mechanismus účinku, farmakodynamika

Raloxifen je selektivní modulátor estrogenových receptorů (SERM), na estrogenovém receptoru působí jako kompetitiv-

ní inhibitor 17- β -estradiolu. Pojem SERM je vyhrazen pro látky interagující s estrogenovým receptorem, které však mají tkáňově specifický účinek odlišný od molekuly estrogenu. Raloxifen působí jako antagonist estrogenu v endometriu a v tkáni prsní žlázy. V kostní tkáni však vyvíjí účinky estrogenového agonisty, účinky podobnými účinku estrogenu působí raloxifen i na spektrum sérových lipidů [2].

Estrogenové receptory (ER), resp. jejich nukleární izoformy ER α a ER β byly prokázány v různém poměru v řadě tělesných tkání. ER α většinou plní roli aktivátorů, ER β

mohou naopak ER α inhibovat. Smíšené účinky raloxifenu (současné agonistické a antagonistické působení na estrogenové receptory podle typu cílové tkáně) jsou vysvětlovány rozdíly ve funkci faktorů aktivujících transkripci, uplatněním koaktivátorových a korepresorových bílkovin a aktivací různých oblastí estrogenového receptoru (**obr. 2**) [3, 4].

Vedle toho raloxifen aktivuje gen pro transformující růstový faktor $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$), který zvyšuje apoptózu osteoklastů i diferenciaci osteoblastů a reguluje remodelaci kosti [4]. Nakonec raloxifen snižuje produkci interleukinů stimulujících proliferaci, diferenciaci a aktivitu osteoklastů, např. interleukinu 6 (IL-6), což vede k potlačení kostní resorpce [5].

I z klinického hlediska je podstatné, že jedním z efektů raloxifenu je stimulování proliferace osteoblastů [6]. Udržení viability osteoblastů odlišuje raloxifen od dalších antiresorpčních léčiv (např. bisfosfonátů), jejichž účinek tkví v potlačení přestavby kosti, které může postihnout i cílenou reparaci mikropoškození kosti [7]; v závislosti na dispozici organismu a kumulativní dávce může pak tento účinek vést i k nežádoucím klinickým důsledkům v podobě patologických zlomenin a jejich opožděného či chybějícího hojení [8].

Důsledek působení raloxifenu – snížení hladin markerů kostní resorpce (C-terminální telopeptid a N-terminální telopeptid kolagenu typu I), a sekundárně, vzhledem k funkčnímu spojení osteoklastů a osteoblastů, i markerů kostní novotvorby (sérový osteokalcin) – byl pozorován od 3. měsíce po zahájení léčby [9–11].

Přímým srovnáním bylo zjištěno, že léčba raloxifemem normalizuje stupeň kostní remodelace na metabolickou úroveň zdravých premenopauzálních žen [12].

Farmakokinetické vlastnosti

Základní farmakokinetické parametry raloxifenu shrnuje **tab. 1**.

Absorpce

Po perorálním podání je v tenkém střevě rychle absorbováno zhruba 60 % podané dávky [13, 14]. Maximálních plazmatických koncentrací raloxifenu a sekundárních vrcholů koncentrace metabolitů raloxifenu je dosaženo zhruba po 6 hodinách po perorální aplikaci. Podávání raloxifenu se standardní potravou s vysokým obsahem tuků zvyšuje absorpci raloxifenu, ale nevede ke klinicky významným změnám systémové expozice. Raloxifen tedy může být podáván bez ohledu na příjem potravy.

Distribuce

Raloxifen je extenzivně distribuován v celém organismu. Po jednorázové aplikaci (dávky 30–150 mg) představuje distri-



Léčivý přípravek obsahující raloxifen aktuálně dostupný v ČR.

buční objem 2348 l/kg a není závislý na dávce. Raloxifen a jeho dva metabolity (monoglukuronidkonjugáty) vykazují vysokou vazbu (> 95 %) na plazmatické bílkoviny včetně albuminu a α -1-kyselého glykoproteinu, nikoli však na globulin vázající pohlavní hormony (sex steroid binding globulin, SSBG). Analýzy *in vitro* prokázaly, že raloxifen a jeho metabolity neovlivňují vazbu warfarinu, fenytoinu a tamoxifenu na plazmatické proteiny.

Metabolismus

Raloxifen při prvním průchodu játry prodělává extenzivní glukuronidaci na raloxifen-4'-glukuronid (hlavní metabolit), raloxifen-6-glukuronid a raloxifen-6,4'-diglukuronid. Na metabolismu raloxifenu se nepodílí systém cytochromu P-450. Nekonjugovaný raloxifen představuje méně než 1 % cirkulujícího raloxifenu v plazmě. Terminální křivky plazmatických koncentrací raloxifenu a jeho metabolitů jsou paralelní, což svědčí pro interkonverzi raloxifenu a jeho metabolitů.

Raloxifen a jeho metabolity prodělávají enterohepatální cirkulaci, což prodlužuje plazmatický poločas na 27,7 hodin [14]. Tato skutečnost umožňuje podávání v jedné denní dávce.

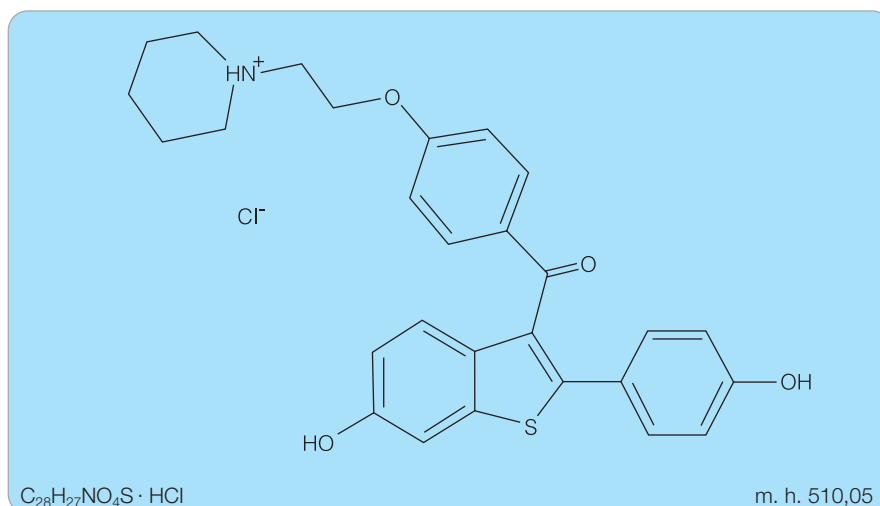
Exkrece

Raloxifen je primárně vylučován stolicí [15]. V moči se objevuje méně než 6 % aplikované dávky raloxifenu. V klinických studiích prevence osteoporózy byly koncentrace raloxifenu a jeho metabolitů podobné u zdravých žen i u žen se sníženou clearance kreatininu až k hodnotě 23 ml/min.

Farmakokinetika raloxifenu může být poznamenána poruchou funkce jater, nikoli však poruchou exkreční funkce ledvin. Jeho podávání je tedy možné i u pacientů s nedostatečností ledvin.

Klinické zkušenosti

Účinnost raloxifenu v dávce 60 mg denně byla zkoumána v několika klinických studiích 2. fáze a ve třech velkých studiích 3. fáze (prevence osteoporózy, n = 1764).



Obr. 1 Chemický strukturní vzorec raloxifenu ve formě hydrochloridu.

Tab. 1 ZÁKLADNÍ FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY RALOXIFENU

	maximální plazmatická koncentrace C _{max} (ng/ml)	eliminační poločas t _{1/2} (h)	plocha pod křivkou čas-koncentrace AUC (ng·h/ml)	clearance Cl/F (l/kg·h)	distribuční objem V/F (l/kg)
jednotlivá dávka	0,50	27,7	27,2	44,1	2348
opakované podávání	1,36	32,5	24,2	47,4	2853

V indikaci terapie osteoporózy byla účinnost raloxifenu analyzována ve velké klinické studii MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) v rámci 3. fáze klinického zkoušení (tab. 2).

V prevenci osteoporózy bylo primárním cílem studií stanovení účinnosti raloxifenu hodnocené jako ovlivnění hustoty kostního minerálu (BMD) bederní páteře a proximálního femuru. Sekundární cíle zahrnovaly ovlivnění biochemických markerů kostní remodelace a sérových lipidů. Primárním cílem studie MORE bylo stanovení vlivu raloxifenu na riziko zlomeniny obratlových těl a na BMD.

Denzita kostního minerálu

Odpověď na léčbu raloxifenem hodnocená jako změna BMD byla analyzována ve třech preventivních studiích (tab. 2). V těchto studiích byly všechny pacientky suplementovány vápníkem (400–600 mg denně). Průměrný věk zařazených žen byl 54 let, průměrná doba od menopauzy

5 let. Průměrné hodnoty T-skóre (tj. počet směrodatných odchylek od průměrné hodnoty BMD mladých zdravých žen) v uvedených studiích se pohybovaly v rozmezí -0,74– -1,01; studie tedy zahrnovaly ženy s normální hodnotou BMD a ženy s osteopenií.

Primární analýza účinnosti v uvedených studiích zahrnovala hodnocení změny BMD bederní páteře a celkového proximálního femuru (Total Hip) od zahájení léčby do ukončení studií.

Dvouletá léčba raloxifenem vedla ke zhruba 2–3% vzestupům BMD ve srovnání s placebem. Tyto změny byly pro všechny dávkové režimy (30, 60 a 150 mg denně) významné ve srovnání se vstupní hodnotou i s placebem [16–17].

Kostní obrat

Klinické studie zaměřené na prevenci osteoporózy analyzovaly i vliv raloxifenu na biochemické markery kostní remodelace (kostní markery). Léčba raloxifenem byla

spojena se statisticky významným setrvalým snížením markerů kostní novotvorby (sérový osteokalcin – S-OC a kostní izoenzym alkalické fosfatázy – b-ALP) a kostní resorpce (C-terminální telopeptid kolagenu typu I – U-CTX) ve srovnání s placebem. Snížení markerů kostní remodelace bylo zjevné po 3 měsících léčby a přetrvávalo minimálně po 24 měsících léčby.

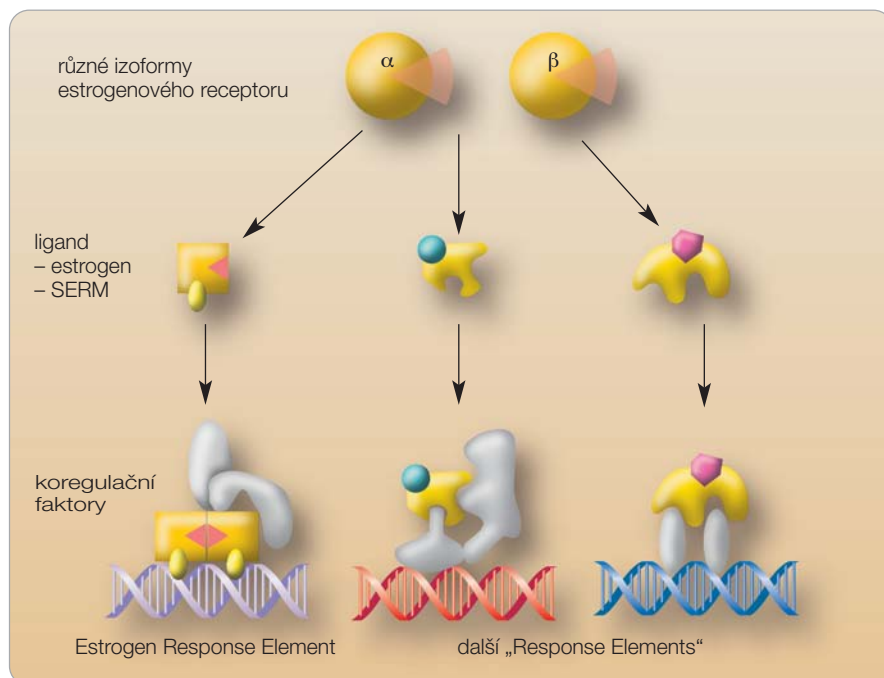
Hladiny kostních markerů (S-OC a U-CTX) byly sledovány i v rámci studie MORE. Po 36 měsících byly zaznamenány poklesy S-OC o 6 % (placebo), o 26,3 % (raloxifen 60 mg), o 31,1 % (raloxifen 120 mg); U-CTX byl snížen o 8,1 % (placebo), o 34,0 % (raloxifen 60 mg), o 31,5 % (raloxifen 120 mg). Všechny změny během aktivní léčby byly ve srovnání s placebem statisticky významné.

Vliv na BMD a markery kostní remodelace sledovaly i další nezávislé studie [9, 18–21].

Riziko zlomenin

V současné době je za účinnou léčbu osteoporózy považována pouze taková terapie, která prokazatelně, v rámci randomizovaných kontrolovaných studií, snižuje riziko zlomenin. Hodnocení hustoty kostního minerálu (BMD), případně markerů kostní remodelace (tzv. kostní markery), je řazeno mezi sekundární cíle, které samy o sobě jako průkaz účinnosti nepostačují.

Design studie MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) umožnil dokumentovat vliv raloxifenu na riziko zlomenin obratlových těl (primární cíl studie) [10]. Do studie byly zařazeny postmenopauzální pacientky s osteoporózou prokázanou dvouenergií rentgenovou absorpciometrií (DXA, T-skóre < -2,5 SD) bez prokázaných zlomenin obratlových těl (skupina I) i pacientky s nízkým množstvím kostní hmoty, které se již manifestovalo osteoporotickou zlomeninou či zlomeninami obratlových těl (skupina II). Celkově bylo zařazeno 7705 žen, čtyři roky sledování dokončilo 74 % zařazených pacientek [22]. Všechny ženy užívaly 500 mg vápníku a 400–600 IU vitamínu D3 denně. Průměrný věk pacientek byl 66,5 roku, průměrná hodnota T-skóre bederní páteře činila -2,6 SD. Významné snížení rizika nových osteoporotických zlomenin obratlových těl bylo prokázáno v obou skupinách pacientek. U pacientek s prevalentní zlomeninou (zlomeninami) obratlových těl vedla tříletá léčba raloxifenem k 30% snížení rizika (RR 0,7; 95% CI 0,56–0,86). U pacientek s osteoporózou bez preexistujících zlomenin obratlových těl došlo k 55% redukcí rizika první zlomeniny obratle (RR 0,45; 95% CI 0,29–0,71) [23]. Analýzou vlivu raloxifenu na zlomeniny obratlů definované jako snížení původní výšky těla obratle alespoň o 25 % (střední a těž-



Obr. 2 Možnosti ovlivnění estrogenového receptoru (ER); podle [60, 61] – McDonnell, Norris, 1997; Bryant, 2001. Výsledný efekt záleží na charakteristice ligandu, na typu ER (ERα, ERβ) a na skutečnosti, zda dojde (typicky po vazbě estrogenu) či nedojde (po vazbě raloxifenu) k dimerizaci receptoru a jeho translokaci do jádra. Konečný efekt dále závisí na uplatnění řady koregulačních proteinů interagujících s komplexem ligand-ER a na regulaci transkripce dalších genomových sekvencí mimo klasický Estrogen Response Element (ERE).

ké zlomeniny obratlů, zpravidla klinicky významnější) bylo zjištěno ještě o něco výraznější snížení rizika: o 37 % (RR 0,63; 95% CI 0,49–0,83) u pacientek se zlomeninami, resp. o 61 % (RR 0,39; 95% CI 0,17–0,69) u pacientek bez předchozích zlomenin obratlových těl [24]. Riziko klinických zlomenin obratlových těl (RTG průkaz zlomeniny doprovázené akutní bolestí zad) bylo po 3 letech léčby sníženo o 60 % (RR 0,4; 95% CI 0,3–0,7) [10].

Jak bylo uvedeno, o zařazení pacientek do skupiny I studie MORE rozhodoval denzitometrický nále. Klasifikace osteoporózy se odvíjela od referenčních databází denzitometrických přístrojů jednotlivých výrobců: Hologic (n = 4347), Lunar (n = 1965), Norland (n = 476). Standardizace měření BMD podle databáze NHANES III přijatá v roce 1996, která se od této doby stala pevnou součástí softwarového vybavení denzitometrických přístrojů všech renomovaných výrobců [25], umožnila sjednocení denzitometrických nálezů v celkové oblasti proximálního konce kosti stehenní (Total Hip) pořízených různými denzitometrickými přístroji [26]. Po rekalkulaci vstupních hodnot BMD pacientek ze studie MORE na databázi NHANES III bylo zjištěno, že významné procento zařazených pacientek nedosahovalo pásma osteoporózy. Také u těchto pacientek, které de facto měly pouze hlubší osteopenii, léčba raloxifemem snižovala riziko nových zlomenin obratlových těl významně, o 47 % (RR 0,53; 95% CI 0,32–0,88). Riziko první zlomeniny obratle u pacientek s osteoporózou dle NHANES III (tedy "osteoporotických" pacientek podle současných kostních denzitometrů) je potom logicky sníženo ještě výrazněji než v celém původním souboru studie MORE, konkrétně o 69 % (RR 0,31; 95% CI 0,06–0,71) [27]. Konzistentní snížení rizika zlomenin obratlových těl napříč klinickými studiemi konstatovala i nedávno zveřejněná metaanalýza randomizovaných studií s raloxifemem [28].

Riziko nevertebrálních zlomenin po tříleté léčbě raloxifemem v rámci souboru studie MORE nebylo významně sníženo (RR 0,9; 95% CI 0,8–1,1) [10]. Výskyt nevertebrálních zlomenin ve studii MORE byl nízký (6 % po 3 letech v placebové skupině), zhruba třetinový ve srovnání se studiemi s jinými antiresorpčními léčivy. Statistická síla studie pro průkaz ovlivnění jevu o tak nízké četnosti byla příliš nízká. Post hoc analýza studie MORE identifikovala homogenní skupinu pacientek, u nichž bylo riziko nevertebrálních zlomenin podstatně vyšší (výskyt u 13,8 % z placebové skupiny). Jednalo se o 614 pacientek ze skupiny II, s těžkou prevalentní zlomeninou obratle už na počátku sledování. U těchto pacientek tříletá léčba raloxifemem snížila

ve srovnání s placebem riziko nevertebrálních zlomenin o 47 % (RR 0,53; 95% CI 0,29–0,99) [29].

Průměrný věk pacientek ve studii MORE byl 66,5 let. Protože výskyt zlomenin proximálního konce kosti stehenní začíná strmě narůstat až ve věku kolem 75 let [30], nebyl v rámci studie MORE efekt na zlomeniny proximálního femuru prokázán. Vliv raloxifenu nebyl v populaci pacientek v riziku zlomeniny proximálního femuru soustavně studován.

Data o kumulativním ovlivnění rizika zlomenin jsou základním údajem o účinnosti léčby. Z klinického hlediska je pro každé léčivo neméně významná znalost ovlivnění rizika zlomenin v čase. Rychlost nástupu účinku raloxifenu je podrobně zdokumentována. Dřívější analýza, která prokázala, že rok trvající léčba raloxifemem významně snižuje riziko klinických zlomenin obratlových těl o 68 % (RR 0,32; 95% CI 0,13–0,79) [31], byla nedávno doplněna údaji dokládajícími, že k vysoce významnému snížení rizika o 90 % dochází už po šestiměsíční léčbě (RR 0,10; 95% CI 0,01–0,63) [32].

Analýza dat z čtyřletého sledování potvrdila přetrvávající účinnost raloxifenu: snížení rizika zlomenin obratle u pacientek bez předchozí zlomeniny obratle o 50 % (RR 0,50; 95% CI 0,26–0,98), resp. u pacientek s anamnézou tohoto typu zlomeniny o 38 % (RR 0,62; 95% CI 0,41–0,96) [22]. Znamená, to že během čtvrtého roku léčby je riziko zlomenin při léčbě raloxifemem sníženo minimálně stejně výrazně jako na počátku léčby. V rámci prodloužené čtyřleté studie MORE na další čtyři roky (Continuing Outcomes Relevant to Evista, studie CORE), kde primárním cílem bylo hodnocení vlivu léčby raloxifemem na výskyt invazivního karcinomu prsu, byla sledována i frekvence nevertebrálních zlomenin.

U stejné skupiny pacientek, u nichž byla prokázána redukce rizika nevertebrálních zlomenin po tříleté léčbě, také osmiletá léčba raloxifemem vedla k významnému snížení jejich výskytu (RR 0,64; 95% CI 0,44–0,92) [33]. Tato studie je nejdelším placebem kontrolovaným sledováním vlivu jakékoli léčby osteoporózy na výskyt zlomenin.

Vliv raloxifenu na denzitu kostního minerálu (BMD) byl jako vedlejší cíl sledován v řadě studií [9, 10, 16–19]. Dvou- až tříletá léčba raloxifemem vedla ve srovnání s placebem k nárůstu BMD ve všech denzitometricky podstatných parametrech. Podle metaanalýzy čtyř studií věnovaných prevenci a léčbě osteoporózy (n = 6053) byla dvouletá léčba raloxifemem spojena s vzestupem BMD bederní páteře o 2,51 %, celkové oblasti proximálního femuru o 2,11 %, resp. celotělového obsahu minerálu o 1,33 % [34].

Raloxifen zabraňuje poklesu kostní hmoty spojenému s užíváním gonadoliberinu (GnRH) leuprorelinu u premenopauzálních žen s děložními leiomyomy [35].

Zvýšení BMD při léčbě raloxifemem odpovídá podle logistické regresní analýzy za snížení rizika zlomenin pouze ze 4 %. Ve srovnání s pacientkami užívajícími samotný vápník a vitamin D byla léčba raloxifemem spojena s významně nižším rizikem zlomenin bez ohledu na vývoj BMD, tedy i u pacientek, u nichž došlo k mírnému poklesu BMD [36].

Kostní denzitometrie tedy není vhodným nástrojem monitoringu účinnosti léčby raloxifemem a podle vývoje denzity kostního minerálu nelze usuzovat na účinnost léčby. Nicméně o účinnosti léčby raloxifemem je možné se informovat prostřednictvím markerů kostní remodelace. Nejvýraznější změny sérového osteokalcinu a kostního izoenzymu alkalické fosfatázy jsou při léč-

Tab. 2 PŘEHLED STUDIÍ 3. FÁZE HODNOTÍCÍCH ÚČINNOST RALOXIFENU V PREVENCII A V LÉČBĚ OSTEOPORÓZY

studie	počet pacientů	terapeutická ramena	populace studie
evropská studie (prevence osteoporózy)	601	raloxifen 30 mg raloxifen 60 mg raloxifen 150 mg placebo	zdravé ženy v časně postmenopauze
severoamerická studie (prevence osteoporózy)	544	raloxifen 30 mg raloxifen 60 mg raloxifen 150 mg placebo	zdravé ženy v časně postmenopauze
mezinárodní studie (prevence osteoporózy)	619	raloxifen 60 mg raloxifen 150 mg konjugované estrogény 0,625 mg placebo	ženy po hysterektomii
MORE (terapie osteoporózy)	7705	raloxifen 60 mg raloxifen 120 mg placebo	postmenopauzální ženy s osteoporózou

bě raloxifenu spojeny i s nejvýraznějším snížením rizika zlomenin obratlových těl [11].

Histomorfometrická vyšetření kostních biopsií pacientek léčených raloxifenu neprokázala žádné kvalitativní abnormality. Raloxifen mírně snižuje aktivační frekvenci a zvyšuje střední stupeň mineralizace kosti [37].

Extraskelální účinky raloxifenu

Působení raloxifenu na kostní tkáň nelze vytrhávat z kontextu účinků na další tkáň. Tyto efekty mohou mít vliv na rozhodování o typu léčby osteoporózy i v klinické praxi. V rámci klinických studií byly extraskelální účinky podrobně sledovány.

Raloxifen významně snižuje mamografickou denzitu prsní tkáň [38]. Ve srovnání s placebem raloxifen statisticky vysoce významně a v průběhu osmileté léčby setrvale snižuje riziko invazivního karcinomu prsu. Snížení relativního rizika činí 66 % (RR 0,34; 95% CI 0,22–0,50) na konci osmileté léčby [39, 40]. Tento efekt je zprostředkovan ovlivněním ER+ karcinomu prsu (RR 0,24; 95% CI 0,15–0,40).

V dubnu 2007 byla publikována data z čtyřletého sledování pacientek v rámci studie STAR (Study of Tamoxifene and Raloxifene). Studie STAR, sponzorovaná National Cancer Institute (NCI) a koordinovaná National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), zahrnuje 19 747 postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem karcinomu prsu. Pacientky byly randomizovány k užívání raloxifenu (60 mg denně) nebo tamoxifenu (20 mg denně) po dobu celkem pěti let [41]. Obě léčiva snížila riziko invazivního karcinomu prsu zhruba o 50 %, ovšem ženy randomizované k léčbě raloxifenu měly o 36 % nižší výskyt karcinomu endometria a o 29 % nižší výskyt tromboembolických příhod [42–44].

K dalším extraskelálním účinkům raloxifenu patří významná snížení biochemických faktorů kardiovaskulárního rizika: celkového cholesterolu a LDL cholesterolu, lipoproteinu B, homocysteinu, TNF- α a sérového fibrinogenu [17]. Zřejmě důsledkem výše popsaných změn je zjištěná skutečnost, že léčba raloxifenu byla u osteoporotických žen spojena s poklesem rizika kardiovaskulárních příhod, tj. příhod koronárních i cerebrovaskulárních, o 40 % (RR 0,60; 95% CI 0,38–0,95) v populaci pacientek ve zvýšeném riziku (převážně na podkladě kumulace rizikových faktorů ICHS) [45]. Ověření zmíněných efektů raloxifenu bylo předmětem zkoumání nedávno dokončené studie RUTH (Raloxifene for Use in The Heart), která zařazovala pacientky ve vysokém riziku kardiovaskulárních příhod [46]. Kopřímárním cílem studie RUTH bylo ovlivnění výskytu karcinomu prsu. U těchto pacientek pětiletá léčba raloxifenu neovlivnila výskyt koronárních

příhod (RR 0,95; 95% CI 0,84–1,07), ale bylo potvrzeno snížení výskytu invazivního karcinomu prsu (RR 0,56; 95% CI 0,38–0,83) a výskytu klinických zlomenin obratlových těl (RR 0,65; 95% CI 0,47–0,89) [47].

Na rozdíl od hormonální substituční léčby (HRT) a léčby tamoxifenu nevede terapie raloxifenu ke stimulaci endometria. Užívání raloxifenu není spojeno se zvýšeným rizikem vaginálního krvácení, endometriální hyperplazie a endometriálního karcinomu (RR 0,9; 95% CI 0,3–2,7) [16, 48, 49]. Podávání raloxifenu postmenopauzálním ženám snižuje velikost děložních leiomyomů [50]. Incidence močové inkontinence byla u žen užívajících estrogeni substituční léčbu (ERT) významně vyšší nežli u žen užívajících raloxifen [51]. Výskyt ovariálních karcinomů v souhrnu všech placebem kontrolovaných randomizovaných studií byl u pacientek užívajících raloxifen poloviční, tento rozdíl však nedosáhl statistické významnosti (RR 0,50; 95% CI 0,19–1,35) [52].

Zařazení do současné palety léčiv

Raloxifen vykazuje vyrovnaný farmakoekonomický profil napříč celým spektrem pacientek s osteoporózou.

Vliv raloxifenu na snížení rizika zlomenin na straně jedné a na snížení rizika karcinomu prsu na straně druhé vede ke konstantnímu poměru nákladů a účinnosti (cost-effectiveness) v různých věkových kategoriích pacientek s prokázanou osteoporózou, včetně kategorie pacientek v 7. deцени [53]. U ostatních antiestrogenických léčiv bez příznivých extraskelálních efektů je rentabilita léčby nejnižší u mladších pacientek s osteoporózou a narůstá se zvyšujícím se rizikem zlomeniny, tedy s tíží osteoporózy a s věkem pacientek.

Raloxifen je vedle alendronátu jediným systematicky studovaným léčivem u žen s osteoporózou, které dosud neprodělaly osteoporotickou zlomeninu.

Nejsou k dispozici informace o charakteristikách pacientek, kterým je raloxifen předepisován v indikaci léčby osteoporózy v České republice. Data z observační studie, která proběhla ve Slovenské republice, však dokládají, že průměrný věk pacientek s osteoporózou, kterým je raloxifen v podmínkách běžné klinické praxe předepsán, je 63 let. Zlomeninu po 50. roce věku v této populaci prodělovalo 27 % pacientek [54]. Raloxifen je tedy v podmínkách obdobných České republice předepisován v převážně většině pacientkám s prokázanou osteoporózou bez prevalentní osteoporotické zlomeniny.

Je to právě populace pacientek s osteoporózou, dosud bez zlomenin(y) obratle, v níž jsou dosažené hodnoty snížení rela-

tivního rizika zlomenin obratlů a klinických zlomenin obratlů nejvýraznější mezi všemi antiestrogenickými léčivy. Ve srovnání s placebem jde o snížení rizika o 55 % v celém souboru pacientek zařazených podle protokolu studie MORE [10], resp. o 69–72 % při zařazení pacientek s osteoporózou dle aktuálně platných denzitometrických kritérií osteoporózy (databáze NHANES III) [27].

Vedle toho raloxifen nabízí rychlý nástup účinku, nejvýraznější snížení rizika mnohočetných zlomenin obratlů u pacientek bez preexistujících vertebrálních fraktur a dobře zdokumentované setrvání účinnosti.

Důsledkem výše uvedených skutečností jsou doporučení některých autorů, kteří podání raloxifenu považují za léčbu první volby u pacientek s vysokým rizikem první zlomeniny [55].

Indikace

Raloxifen je celosvětově, včetně České republiky, indikován k léčbě a prevenci postmenopauzální osteoporózy.

Dne 14. 9. 2007 schválil americký úřad Food and Drug Administration (FDA) rozšíření indikace raloxifenu na „snížení rizika invazivního karcinomu prsu u pacientek s osteoporózou a u postmenopauzálních žen ve vysokém riziku invazivního karcinomu prsu“. Lze tedy předpokládat, že v zemích, kde se v rizikové populaci žen uplatňuje chemoprevence karcinomu prsu, raloxifen vytlačí dosud užívaný tamoxifen. Při obdobné účinnosti nabízí raloxifen chudší spektrum nežádoucích účinků a ochranný účinek na kost.

Kontraindikace

Raloxifen by neměl být podáván ženám v reprodukčním věku. Kontraindikací je současný či anamnestický výskyt žilních tromboembolických příhod, včetně hluboké flebotrombózy, plicní embolizace a trombózy sítnice nebo na kteroukoli pomocnou látku, jaterní nedostatečnost, těžká nedostatečnost ledvin, děložní krvácení nejasného původu a známky či příznaky karcinomu endometria.

Nežádoucí účinky

Léčba raloxifenu byla v klinických studiích spojena s vyšším výskytem křečí v dolních končetinách a návalů horka. Výskyt návalů je vyšší u žen krátce po menopauze. Ve studiích zaměřených na prevenci osteoporózy, do kterých byly zařazovány ženy s průměrným věkem 54 let, byl výskyt návalů v placebové skupině 18,3 %, ve skupině léčené raloxifenu 24,6 % (rozdíl 6,3 %). V rámci studie hodnotící léčbu osteoporózy (průměrný věk žen 67 let) činil rozdíl ve výskytu návalů 3,3 % (placebo

6,4 %, raloxifenu 9,7 %). Výskyt návalů horka klesá s dobou trvání léčby.

Absolutní rozdíl ve výskytu křečových bolestí nohou činil 4,0 % v hodnocení prevence, resp. 3,3 % ve studiích zaměřených na terapii osteoporózy [51].

Tyto nežádoucí účinky byly převážně hodnoceny jako mírné a zpravidla nevyžadovaly přerušení léčby. Nejpodstatnějším nežádoucím účinkem pozorovaným při léčbě raloxifemem bylo zvýšené riziko žilního tromboembolismu. U pacientek léčených raloxifemem v dávce 60 mg denně bylo zjištěno relativní riziko žilního tromboembolické příhody 1,60 (95% CI 0,95–2,71) ve srovnání s placebem [56]. Riziko tromboembolických příhod bylo nejvyšší v průběhu prvních čtyř měsíců léčby.

Ačkoli vliv raloxifenu na žilní systém je obdobný vlivu HRT [39, 57], působení na tepenný systém se od HRT liší a riziko výskytu komplikací aterosklerózy zůstává neovlivněno nebo je mírně sníženo. Z klinického hlediska mohou být efekty na arteriální systém klinicky významnější, neboť incidence arteriálních příhod je ve srovnání s příhodami venózními podstatně vyšší [58].

Lékové interakce

Dostupnost raloxifenu v systémovém oběhu není ovlivněna současným podáním uhličitany vápenatého či antacid s obsahem hydroxidu hliníku a hořčičku.

Farmakokinetika raloxifenu a warfarinu se nemění při současném podání těchto látek. Byl však pozorován mírný pokles protrombinového času. Je-li raloxifenu podáván současně s warfarinem či jinými kumarinovými deriváty, měl by být protrombinový čas kontrolován [59].

Raloxifenu nemá žádný vliv na farmakokinetiku methylprednisolonu podaného v jednorázové dávce.

Raloxifenu nemá žádný vliv na rovnovážný stav AUC digoxinu. Maximální plazmatická koncentrace digoxinu je zvýšena o méně než 5 %.

Ve studiích hodnotících prevenci i terapii osteoporózy byl posuzován vliv současně podávaných léčiv na plazmatické koncentrace raloxifenu. Často byly podávány: paracetamol, nesteroidní antirevmatika (jako kyselina acetylsalicylová, ibuprofen a naproxen), perorální antibiotika, antagonisté receptorů H₁ a H₂, benzodiazepiny. Nebyl zaznamenán žádný klinicky významný vliv současně podávaných látek na plazmatické koncentrace raloxifenu.

Současné užívání estrogenových přípravků k vaginální aplikaci je možné. *In vitro* raloxifenu nevykazoval farmakokinetickou interakci s warfarinem, fenytoinem či tamoxifenem.

Raloxifenu by neměl být podáván současně s cholestyraminem (nebo jinými anionovými pryskyřičnými měniči), který

významně snižuje absorpci a enterohepatální oběh raloxifenu.

Maximální koncentrace raloxifenu jsou sníženy při současném podávání amplicilinu. Ampicilin však neovlivňuje celkovou míru absorpce a eliminace raloxifenu, proto může být podáván současně s raloxifemem.

Raloxifenu mírně zvyšuje koncentrace vazebných globulinů pro hormony, včetně vazebných globulinů pro pohlavní hormony (SSBG), vazebného globulinu pro tyroxin (TGB) a kortikosteroidy (CBG), s odpovídajícím zvýšením celkových hormonálních koncentrací. Tyto změny nemají vliv na koncentrace volných hormonů.

Těhotenství a kojení

Raloxifenu je určen pouze pro postmenopauzální ženy, a nesmí tedy být podáván ženám v reprodukčním věku.

Dávkování

Doporučená dávka je 60 mg raloxifenu v 1 tabletě denně perorálně. Tabletu lze užít v jakoukoli denní dobu bez ohledu na příjem potravy. Úprava dávky u starších osob není nutná.

Vzhledem k povaze onemocnění by léčba měla být dlouhodobá.

Balení

Viz tab. 3.

Tab. 3 LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK OBSAHUJÍCÍ RALOXIFEN AKTUÁLNĚ DOSTUPNÝ V ČR

název přípravku	léková forma	velikost orig. balení	držitel reg. rozhodnutí	země držitele	registrační číslo	expirace
Evista	por tbl flm	28 x 60 mg	Eli Lilly	Nizozemsko	EU/1/98/073/002	2 roky

Literatura

- [1] Thiebaud D, Secrest RJ. Selective estrogen receptor modulators: mechanism of action and clinical experience: Focus on raloxifene. *Reprod Fertil Dev* 2001; 13: 331–336.
- [2] Bryant HU. Mechanism of action and preclinical profile of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 129–138.
- [3] Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1980–1989.
- [4] Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, et al. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17beta estradiol and raloxifene. *Science* 1996; 273: 1222–1225.
- [5] Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators: mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618–629.
- [6] Taranta A., Brama M, Teti A, et al. The selective estrogen receptor modulator raloxifene regulates osteoclast and osteoblast activity *In vitro*. *Bone* 2002; 30: 368–376.
- [7] Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone* 2002; 30: 5–7.
- [8] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–1301.
- [9] Meunier PJ, Vignot E, Garnier P, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Osteoporos Int* 1999; 10: 330–336.
- [10] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637–645.
- [11] Bjarnason NH, Sarkar D, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk after 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 922–930.
- [12] Štěpán J, Michalská D, Zikán V, Vokrouhlická J. Biochemical Markers of Type I Collagen Synthesis and Degradation in Monitoring Osteoporosis Treatment with Raloxifene or Alendronate *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl. 1): S233.
- [13] Gluck O, Maricic M. Raloxifene: recent information on skeletal and non-skeletal effects. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 429–432.
- [14] Morello KC, Wurz GT, DeGregorio MW. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 361–372.
- [15] Heringa M. Review on raloxifene: profile of a selective estrogen receptor modulator. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 331–345.
- [16] Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–1647.
- [17] Johnston CC, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three year data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3444–3450.
- [18] Johnell O, Scheele W, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene (RLX), alendronate (ALN) and RLX + ALN on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women

- with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 985–992.
- [19] Pavo I, Masanaukaite D, Rojinskaya L, et al. Effects of raloxifene versus placebo on bone mineral density in postmenopausal women in the absence of calcium supplementation. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Suppl. 1): S410.
- [20] Lufkin EG, Whitaker MD, Niclesen T, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747–1754.
- [21] Reid IR, Eastell R, Fogelman I, et al. A comparison of raloxifene with estrogen replacement therapy in normal postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 871–879.
- [22] Delmas PD, Ensrud K, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609–3617.
- [23] Lufkin EG, Wong M, Deal C. The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 1: 163–185.
- [24] Siris E, Adachi JD, Lu Y, et al. Effects of Raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 907–913.
- [25] Binkley N, Kiebzak GM, Lewiecki EM, et al. Recalculation of the NHANES database SD improves T-score agreement and reduces osteoporosis prevalence. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 195–201.
- [26] Hanson J for the International Committee for Standards in Bone Measurement. Letter to the editor. *Osteoporos Int* 1997; 7: 500–501.
- [27] Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293–300.
- [28] Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 313–316.
- [29] Delmas PD, Genant HK, Crans GC, et al. Severity of prevalent fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522–532.
- [30] Štěpán J, Havelka S, Kamberská Z, Bernátová M. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Miner Stoffwechs* 2002; 9: 7–13.
- [31] Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, et al. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1140–1143.
- [32] Qu Y, Stock JL, Wong M, Thiebaud D. Raloxifene therapy decreases the risk of new clinical vertebral fractures at 6 months. *Bone* 2005; 36 (Suppl. 2): S435.
- [33] Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514–1524.
- [34] Cranney A, Tugwell P, Krolicki N, et al. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 524–528.
- [35] Palomba S, Orio F, Morelli M, et al. Raloxifene administration in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for uterine leiomyomas: effects on bone metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 2004; 87: 4476–4481.
- [36] Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1–10.
- [37] Ott S, Oleksik A, Lu Y, et al. Bone histomorphometric and biochemical marker results of a 2-year placebo-controlled trial of raloxifene in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 341–348.
- [38] Freedman M, San Marin J, O'Gorman J, et al. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 51–56.
- [39] Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treatment* 2001; 65: 125–134.
- [40] Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–1761.
- [41] Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. The study of tamoxifen and raloxifene: preliminary enrollment data from a randomized breast cancer risk reduction trial. *Clin Breast Cancer* 2002; 3: 153–159.
- [42] <http://www.cancer.gov>
- [43] <http://www.nsabp.pitt.edu>
- [44] Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006; 295: 2727–2741.
- [45] Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-year results from the MORE trial. *JAMA* 2002; 287: 847–857.
- [46] Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart study (RUTH). *Am J Cardiol* 2001; 88: 392–395.
- [47] Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–137.
- [48] Jolly EE. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003; 10: 337–346.
- [49] Cohen FJ, Watts S, Shah A, et al. Uterine effects of 3-year raloxifene therapy in postmenopausal women younger than age 60. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 104–110.
- [50] Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, et al. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001; 76: 38–43.
- [51] Davies GC, Huster WJ, Lu Y, et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558–565.
- [52] Neven P, Goldstein SR, Ciaccia AV, et al. The effect of raloxifene on the incidence of ovarian cancer in postmenopausal women. *Gynecologic Oncology* 2002; 85: 388–390.
- [53] Borgström F, Johnell O, Jönsson B, et al. Cost effectiveness of raloxifene: an economic evaluation in a UK setting. *Calcified Tissue Int* 2003; 72 (abstrakt): S403.
- [54] Rosa J, Vaňuga P, Noskovič M, Ritomský A. Profil pacientek s postmenopauzální osteoporózou léčených raloxifenem. Základní data z lokální slovenské observační studie CORAL. *Osteol Bull* 2004; 9: 18–21.
- [55] Štěpán J, Payer J, Abrahámová J. Stratifikace léčby postmenopauzální osteoporózy. *Praktický lékař* 2004; 84: 500–505.
- [56] Evista, souhrn údajů o přípravku, poslední revize textu 05/2004.
- [57] Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic gastrointestinal disease: the heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689–696.
- [58] Blumenthal RS, Baranowski B, Dowsett SA. Cardiovascular effects of raloxifene: The arterial and venous systems. *Am Heart J* 2004; 147: 783–789.
- [59] Miller JW, Skerjanec A, Knadler MP, et al. Divergent effects of raloxifene HCl on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Pharm Res* 2001; 18: 1024–1028.
- [60] McDonnell DP, Norris JD. Analysis of the molecular pharmacology of estrogen receptor agonists and antagonists provides insights into the mechanism of action of estrogen in bone. *Osteoporos Int* 1997; 7 (Suppl. 1): S29–34.
- [61] Bryant HU. Mechanism of action and preclinical profile of raloxifene, a selective estrogen receptor modulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 129–38.