

Nové léky u postmenopauzální osteoporózy

doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., MUDr. Martina Skácelová, MUDr. Martin Žurek,
MUDr. Andrea Smržová, MUDr. Hana Ciferská

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

Přehledový článek informuje čtenáře o novějších léčivech postmenopauzální osteoporózy. Zabývá se intravenózně podávanými bisfosfonáty – ibandronátem a zoledronátem, novým biologickým lékem osteoporózy denosumabem blokujícím RANKL a osteoanabolickými deriváty parathormonu 1–34 PTH a 1–84 PTH.

Klíčová slova: osteoporóza, léčba, vedlejší a nežádoucí účinky.

New treatment for postmenopausal osteoporosis

The overview article brings information on the new antiporotic drugs for postmenopausal osteoporosis. It deals with intravenous bisphosphonates – ibandronate and zoledronate, with new biological drug denosumab blocking RANKL and finally with osteoanabolic derivatives of parathormon 1–34 and 1–84 PTH.

Key words: osteoporosis, treatment, undesirable side effects.

Med. praxi 2011; 8(3): 104–110

Úvod

Osteoporóza je časté metabolické onemocnění skeletu spojené s velkou zdravotní a ekonomickou zátěží jednotlivce i společnosti. Díky prodlužující se střední délce života populace v rozvinutých zemích se rovněž prodlužuje doba zvýšeného rizika osteoporotických fraktur. Takřka jedna třetina žen utrpí během života alespoň jednu osteoporotickou zlomeninu. Hlavní příčina tohoto stavu, postmenopauzální osteoporóza, se stává významným zdravotním i sociálním problémem. Osteoporóza se však také stále častěji vyskytuje i v mužské populaci, kde hraje při jejím výskytu častěji roli sekundární příčiny. Další velkou skupinu příčin osteoporózy představuje choroba indukovaná používáním

glukokortikoidů, které jsou jedním ze základních léků řady chronických zánětlivých neinfekčních chorob (astma, idiopatické střevní záněty, revmatoidní artritida atd.).

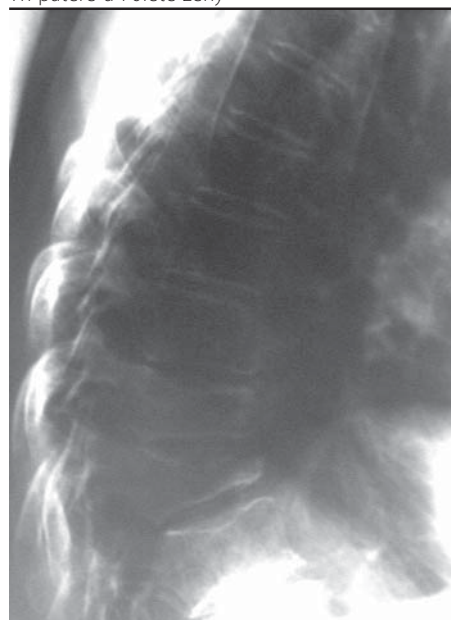
Hlavním klinickým příznakem osteoporózy jsou fraktury při nepoměrně malém traumatu, eventuálně spontánně vznikající (obratle). Při vědomí jistého zjednodušení se jako nepoměrně malý úraz definuje pád ze stoje. Typické lokali-

zace osteoporotických fraktur jsou kompresní zlomeniny obratlových těl (obrázek 1), zlomeniny distálního předloktí (tzv. Collesova zlomenina) a zlomeniny krčku stehenní kosti.

Klinická diagnostika

Klinická diagnostika osteoporózy se opírá o anamnestická data (léčba kortikoidy, věk menopauzy, mentální anorexie, další choroby,

Obrázek 1. Osteoporotické kompresní fraktury Th páteře u 70leté ženy



Obrázek 2. Webová stránka s indexem FRAX umožňující výpočet 10letého rizika osteoporotické zlomeniny

rizikové faktory) a objektivní (astenický habitus, bolesti páteře, snížení tělesné výšky, hyperkyfóza Th páteře).

Při hodnocení pravděpodobnosti osteoporotické zlomeniny lze využít výpočet rizika dle metody „FRAX“ (obrázek 2), která hodnotí desetileté riziko zlomeniny na základě statisticky nejvýznamnějších rizikových faktorů jako je věk, pohlaví, předchozí zlomeniny, rodinná anamnéza, abúzus alkoholu či kouření, přítomnost sekundární osteoporózy či terapie glukokortikoidy (1). Metodu lze aplikovat u zatím neléčených nemocných, metoda zatím postrádá česká populační data a lze ji tedy použít pouze orientačně.

Zobrazovací metody

- Radiografické metody – prostý předozadní a boční snímek Th a L páteře pomůže odhalit přítomnost osteoporotických kompresních fraktur. Pro přítomnost zlomeniny obrátle svědčí snížení výšky o 15–20%. Citlivost radiografických metod pro diagnostiku osteoporózy bez přítomnosti kompresí je ale nízká, dokáží odhalit až úbytek cca 30–35% kostní hmoty (2).

- Dvouenergetická rtg absorpciometrie (DEXA) představují zlatý standard diagnostiky osteoporózy, která je dnes dle WHO definována na základě snížení kostní denzity o 2,5 SD od hodnot mladého dospělého (T skóre) (tabulka 1). Lze použít i další denzitometrické metody, které však nelze považovat za rovnocenně validní s metodou DEXA, i když mohou poskytnout doplňující informaci (ultrazvuková denzitometrie, CT denzitometrie).

Biochemická vyšetření

- Rutinní biochemická vyšetření pomohou vyloučit nejčastější příčiny sekundární osteoporózy.
- Vyšetření kalciumfosfátového metabolismu (kalcemie, močové vylučování kalcia, fosfatemie, fosfaturie, magnezemie, vylučování magnezia močí, hladiny ionizovaného vápníku).
- Stanovení kalciotropních (PTH, 25 hydroxykalciferol) případně pohlavních hormonů či prolaktinu může být užitečným nástrojem v diferenciální diagnostice osteopatií a stavů s porušením kalcium-fosfátové homeostázy.

- Ukazatelé kostní novotvorby (kostní izoenzym alkalické fosfatázy, N-terminální propeptidy kolagenu typ-1 – P1NP, osteokalcin).
- Ukazatelé kostní resorpce (N telopeptid kolagenu – NTx, C terminální peptid prokolagenu I. – CTx, tartát rezistentní kyselá fosfatáza).

Léčba

V dnešní době existuje řada léků, které lze v léčbě osteoporózy a prevenci osteoporotických fraktur využít. Řada z nich patří do rukou praktického lékaře či gynekologa. Léky užívané při léčbě osteoporózy lze schematicky rozdělit do dvou skupin na přípravky snižující resorpci a přípravky zvyšující kostní novotvorbu.

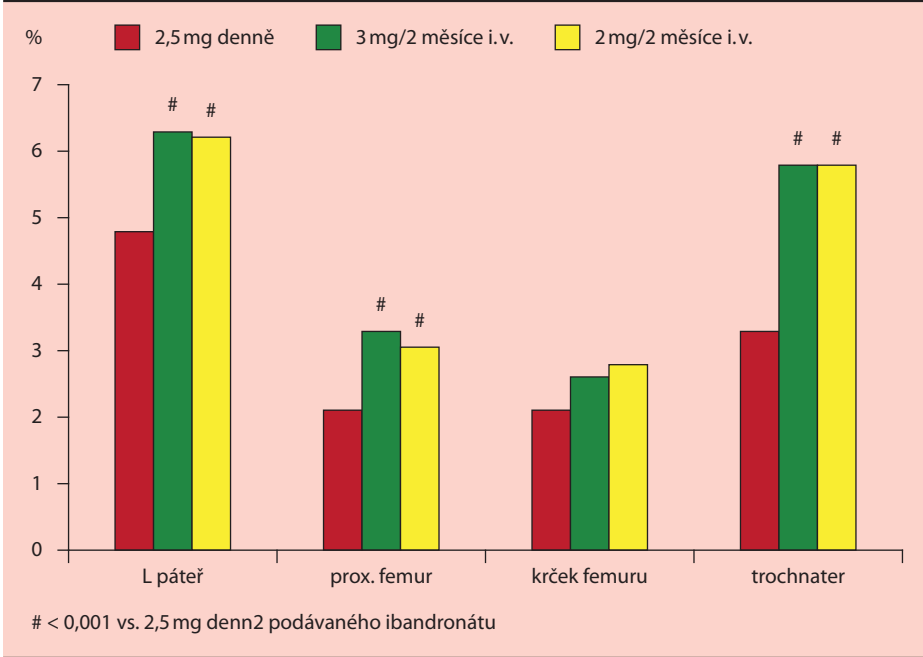
Antiresorpční terapie

- Vápník a vitamin D (eventuálně jeho aktivní metabolity) představují v léčbě osteoporózy přípravky, které by měly tvořit základ jakékoliv léčby. V řadě klinických studií a metaanalýz byl prokázán nepochybnitelný význam suplementace vápníku a vitaminu D pro udržení kostní hmoty. Vitamin D a zejména jeho aktivní

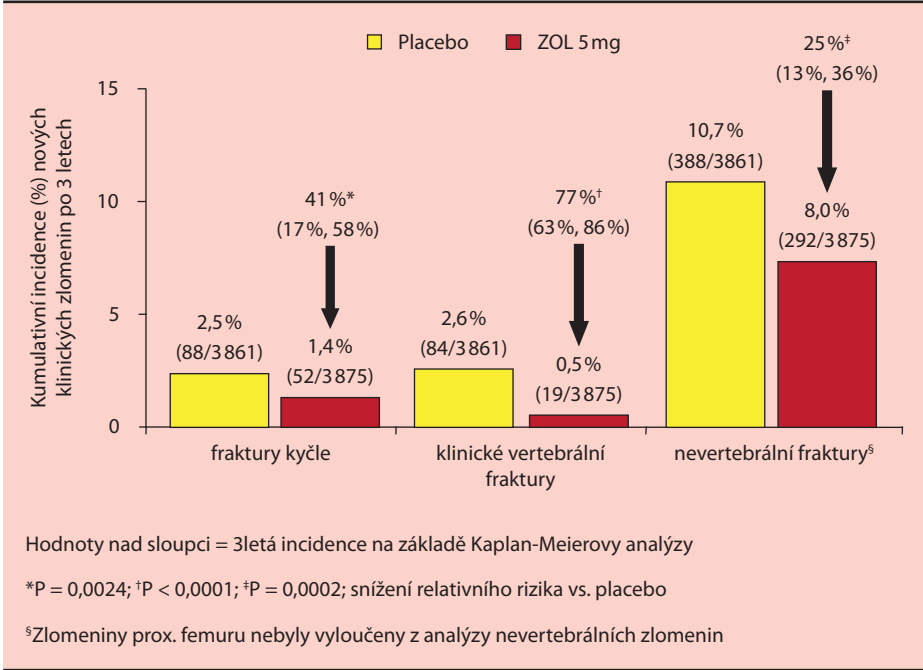
Tabulka 1. Klasifikace stupně demineralizace skeletu dle WHO na základě senzitometrického vyšetření

Normální nález	Hodnota BMD (bone mineral density) či BMC (bone mineral content) v rámci 1 SD (standardní odchylky) nad či pod střední referenční hodnotu mladého dospělého
Nizká kostní hmota (osteopenie)	Hodnota BMD či BMC mezi -1 a -2,5 SD pod střední referenční hodnotou mladého dospělého
Osteoporóza	Hodnota BMD či BMC pod -2,5 SD pod střední referenční hodnotou mladého dospělého
Těžká osteoporóza	Hodnota BMD či BMC pod -2,5 SD pod střední referenční hodnotou mladého dospělého v přítomnosti osteoporotické zlomeniny

Obrázek 3. Průměrná procentuální změna BMD po 2 letech terapie orální vs. intravenózní formou ibandronátu (8)



Obrázek 4. HORIZON-PFT – Snížení kumulativního rizika klinických zlomenin (3 roky léčby) (10)



metabolity (alfacalcidol a calcitriol) mají rovněž výrazný efekt na zvýšení svalové síly zejména starší populace trpící chronickým nedostatkem vitamínu D a podílejí se na snížení rizika pádů.

Estrogeny eventuálně estrogeny s gestageny (ERT, HRT-estrogen, hormon replacement therapy) se užívají v terapii klimakterického syndromu a jako prevence postmenopauzální osteoporózy.

- Raloxifen – látka patřící do skupiny SERM (selektivní modulátory estrogenních receptorů) prokázala účinnost v rozsáhlých studiích v léčbě postmenopauzální osteoporózy, zejména v prevenci vertebrálních fraktur (studie MORE).
- Bisfosfonáty – v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy jsou podávány bisfosfonáty alendronát a risedronát, ibandronát či zoledronát. Přichází doba potentních bisfosfonátů, které jsou podávány v intermitentních či v cyklických režimech parenterálně.
- Kalcitonin je dnes považován u osteoporózy za lék druhé volby, vzhledem ke svému vynikajícímu analgetickému efektu je indikován při bolestivých kompresních frakturách obratlových těl.
- Denosumab je novým silným antiresorpčním lékem stavů spojených se zvýšeným kostním obrátem. Jedná se o protilátku proti RANK ligandu. Výsledky klinických studií potvrzují jeho účinnost na snížení rizika zlomenin ve všech sledovaných lokalizacích. Výhodou je rovněž možnost parenterálního podávání v šestiměsíčních intervalech.

Léky podporující formaci

- Anabolické steroidy se používají v terapii osteoporózy pouze okrajově, u žen se v současnosti prakticky nepoužívají.
- Lidský parathormon či jeho derivát teriparatid představují velmi potentní osteoformační přípravky registrované pro terapii těžké postmenopauzální, v případě teriparatidu také k léčbě mužské i glukokortikoidy indukované osteoporózy s přítomností vertebrálních fraktur.
- Stroncium ranelát vykazuje duální mechanismus účinku. Působí jak antiresorpčně, tak stimuluje kostní formaci. Jedná se o molekulu, která prokázala svůj klinický efekt na redukcí rizika zlomenin vertebrálních i nonvertebrálních v široce koncipovaných klinických studiích.

Nové přípravky v léčbě osteoporózy

A. Intravenózně podávané bisfosfonáty

Bisfosfonáty představují skupinu léků, která má již řadu let pevné postavení v léčbě postmenopauzální osteoporózy a také u dalších závažných kostních chorob (Pagetova choroba, kostní metastázy nádorů, kostní postižení u mnohočetného myelomu). Bisfosfonáty jsou analoga pyrofosfátu (P-O-P), která se používají v léčbě

chorob spojených se zvýšenou kostní resorpcí a se ztrátou kostní hmoty. Inhibují kostní resorpci prostřednictvím svého účinku na osteoklasty a jejich prekursor. Pevně se váží na kostní hydroxyapatit pomocí chemické struktury zvané pro její vysokou afinitu k hydroxyapatitu „kostní háček“ a v kostech se rovněž dlouhodobě akumulují.

Problémem orálně užívaných bisfosfonátů je jejich špatná vstřebatelnost (střevní absorpce je menší než 1 %) a u části pacientů špatná gastrointestinální tolerance (zejména dráždění distální části jícnu, riziko jícnové ulcerace). Z těchto důvodů je třeba dodržovat při podání orálních bisfosfonátů určitá opatření (užití na lačno, zapíjení vodou, vzpřímená poloha těla). Všechny tyto důvody se současnou nutností substituce vápníku, vitamínu D a s faktem, že osteoporóza často „nebolí“, vedou k tomu, že adherence k těmto léčebným režimům není optimální. Proto se jeví cyklické parenterální podávání bisfosfonátů jako možné řešení tohoto problému.

Dle cesty podání lze bisfosfonáty používané v léčbě osteoporózy rozdělit na léky podávané pouze **perorálně** (alendronát, risedronát), **parenterálně** (zoledronát) a na bisfosfonáty s možností **obojího podání** (ibandronát) (3).

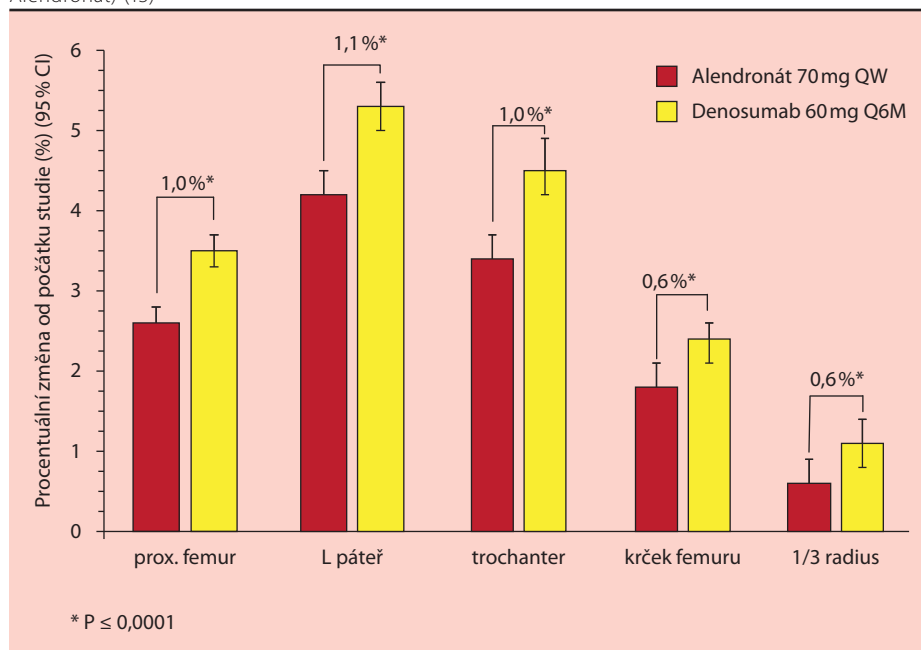
i. v. ibandronát (Bonviva)

Účinek

Údaje o účinku léku pocházejí ze studií s orálně podávaným ibandronátem. Ibandronát v dávce 2,5 mg denně po třech letech podávání snižuje riziko vertebrální zlomeniny o 62 % (4, 5). *Posthoc* analýza studie BONE prokázala významnou redukci rizika nevertebrálních zlomenin v podskupině vysoce rizikových nemocných s $T < -3,0$ SD v krčku stehenní kosti. Ve studii byl rovněž prokázán signifikantní nárůst BMD (bone mineral density) v oblasti L páteře (+6,5 %, respektive +5,7 % pro intermitentní podávání) i proximálního femuru (+3,4 %, +2,9 % pro intermitentní podávání) proti placebu (5).

Dvouletá studie DIVA s cílem hodnocení non-inferiority **intravenózně** podaného ibandronátu vzhledem k perorálnímu dennímu (2,5 mg) podávání prokázala signifikantně vyšší nárůst BMD u L páteře i kyčle u pacientek léčených intravenózním ibandronátem v dávkách 2 mg (po dvou měsících) i 3 mg (po třech měsících) (6, 7) (obrázek 3). Pacientky, které dokončily dvouleté studie DIVA a MOBILE, mohly vstoupit do částečně randomizovaných, dvojité slepých i otevřených tříletých extenzí těchto studií s perspektivou dalšího prodloužení sledování (8). Vyšší dávky ibandronátu (150 mg

Obrázek 5. BMD po 12 měsících ve všech měřených lokalitách: studie DECIDE (Denosumab vs. Alendronát) (13)



měsíčně perorálně či 3 mg 1 × 3 měsíce i. v.) signifikantně snižují riziko nonvertebrálních zlomenin dle metaanalýzy osmi randomizovaných studií (9).

Jedná se o bisfosfonát, který je možno podávat buď perorálně v dávce 150 mg 1 × měsíčně, či intravenózně v dávce 3 mg v tříměsíčních intervalech v indikaci postmenopauzální osteoporózy.

Vedlejší účinky i. v. formy: tato léčba je všeobecně dobře tolerovaná. U některých pacientů se po podání vyskytují příznaky akutní fáze (chřipkové příznaky), které mohou trvat 2–3 dny a které reagují dobře na podání paracetamolu či nesteroidních antirevmatik.

Zoledronát (Aclasta)

Účinek

Základní tříleté registrační studie kyseliny zoledronové studie HORIZON PFT (Pivotal Fracture Trial) a HORIZON RFT (Recurrent Fracture Trial) prokázaly 70 % redukci rizika vertebrálních, 25 % snížení rizika nonvertebrálních zlomenin a 41 % snížení rizika zlomenin proximálního femuru a snížení rizika dalších zlomenin pro frakturu krčku femuru (10, 11) (obrázek 4). Podání tohoto léku, také dle výsledků ze studie HORIZON RFT, snižuje riziko úmrtí u nemocných po fraktuře krčku femuru o 28 % oproti placebu po třech letech podávání. S klinickým nálezem korelovala i zjištěná hodnota kostní denzity: ve skupině léčené zoledronátem došlo v oblasti celé kyčle po 3 letech k navýšení o 5,5 % (o 3,6 % v krčku femuru) oproti výchozím hodnotám, zatímco u placeba byl zaznamenán

pokles o 0,9 % (stejně tak v krčku femuru) oproti stavu před léčbou. Srovnání rozdílů ve změně BMD mezi zoledronátovou a placebovou skupinou ukázalo signifikantní změny ve všech lokalitách ($p < 0,001$). Zoledronát lze podávat intravenózně v dávce 5 mg jedenkrát ročně v indikaci postmenopauzální osteoporózy, mužské osteoporózy jakož i glukokortikoidy indukované osteoporózy.

Vedlejší účinky: Příznaky akutní fáze (subfebrilie, bolesti svalů, kloubů, únava) se vyskytují u cca 15 % pacientů po první infuzi a reagují dobře na podání paracetamolu či nesteroidních antirevmatik. Tyto léky se doporučují podat preventivně.

Ve studii HORIZON PFT byl popsán častější výskyt paroxysmů fibrilace síní u aktivně léčených nemocných proti placebu. Fibrilace síní se však v dalších studiích se zoledronátem nevyskytla a její vztah k léku je zpochybněn.

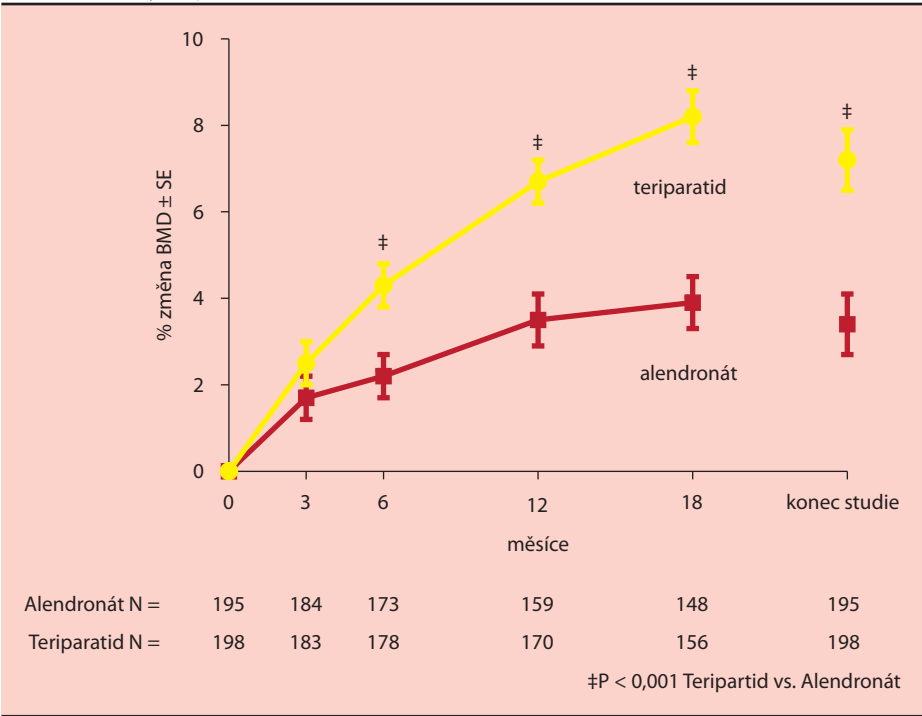
Osteonekróza čelisti byla popsána v souvislosti s terapií zoledronátem i ostatními intravenózně podávanými bisfosfonáty zejména u onkologických pacientů v souvislosti s extrakcí zubů. Ve studiích u postmenopauzální osteoporózy zatím popsána nebyla, jedná se však o velmi závažnou komplikaci. Před zahájením terapie bisfosfonáty je proto doporučeno pečlivě vyšetřit a sanovat chrup.

B. Denosumab (Prolia)

Účinek

Denosumab je novým antiporotickým lékem, jedná se o monoklonální protilátku, tedy biologickou léčbu osteoporózy. Denosumab

Obrázek 6. Pacienti s kortikosteroidy indukovanou osteoporózou – BMD bederní páteře – porovnání efektu léčby teriparatidem a alendronátem (16)



Tabulka 2. Platná indikační kritéria pro léčbu deriváty parathormonu. Teriparatid je možno podávat ve všech indikacích (postmenopauzální ženy, muži, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza, PTH 1–84 v indikaci postmenopauzální osteoporózy)

Postmenopauzální osteoporóza žen a osteoporóza mužů	
1.	T skóre (bederní páteř) ≤ -3,0 SD a současně
2.	vícečetné (≥ 2) zlomeniny obratlových těl a současně
3.	selhání předchozí minimálně 2 roky trvající antiresorpční léčby
Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza	
1.	T skóre (bederní páteř) ≤ -2,5 SD a současně
2.	léčba glukokortikoidy po dobu ≥ 6 měsíců v denní dávce ekvivalentní ≥ 5 mg prednisonu

cílí a blokuje RANK-ligand, klíčový cytokin kostní imunologie, a tím zabraňuje diferenciaci a maturaci osteoklastů. Jedná se o velmi silný anti-resorpční lék. Do tříleté registrační studie FREEDOM bylo zařazeno 7868 postmenopauzálních žen. Ve srovnání s placebem denosumab redukuje riziko nových zlomenin obratlových těl o 68 %, zlomenin proximálního femuru o 40 %, jakož i riziko nonvertebrálních zlomenin o 20 % (12).

Efekt denosumabu byl studován také ve srovnání s alendronátem (Studie DECIDE a STAND), v rameni léčeném denosumabem bylo dosaženo signifikantně vyššího nárůstu BMD než v případě léčby alendronátem (13, 14) (obrázek 5).

Pro efekt denosumabu jako anti-resorpčního léku svědčí i rychlý a mohutný efekt na ukazatel kostní resorpce CTX, které se snižují výrazněji již za 12 hodin po podání subkutánní injekce, a to dokonce i v případě předchozí terapie bisfosfonáty (alendronát). Efekt na potlačení kostního

obratu je přitom reverzibilní, náznak obnovení kostní resorpce lze pozorovat po 6 měsících po injekci.

Denosumab je možno v indikaci postmenopauzální osteoporózy podávat v dávce 60 mg 1x za 6 měsíců subkutánně. V současnosti probíhá i také studie s použitím denosumabu v léčbě kostních metastáz, osteoporózy spojené s karcinomem prostaty či revmatoidní artritidy.

Vedlejší účinky: Lék je dobře tolerován, vedlejší účinky zachycené ve studiích se nevyskytovaly častěji než u placeba. Jedná se však o biologický lék, protilátku, je třeba sledovat dlouhodobě výskyt infekcí i nádorových onemocnění.

C. Deriváty parathormonu: PTH 1–34 (teriparatid, Forsteo) a PTH 1–84 (Preotact)

Tyto léky na rozdíl od anti-resorpční terapie stimulují kostní novotvorbu a aktivují kostní remodelaci. Jak vyplývá z fyziologické podstaty

působení parathormonu v organismu, zároveň je stimulována i kostní resorpce, při intermitentním podávání po dobu maximálně 24 měsíců však převažuje kostní novotvorba. Tato osteoanabolická terapie prokázala ve studiích účinnost na vzestup BMD a snížení rizika osteoporotických zlomenin.

Teriparatid

První velkou studií, která potvrdila účinnost teriparatidu ve srovnání s placebem, byla Fracture Prevention Trial, které se zúčastnilo 1 637 postmenopauzálních žen s předchozí zlomeninou obratle, které byly randomizovány k užívání PTH (20 nebo 40 µg/den subkutánně) nebo placebo (15). Po 18měsíční terapii ve skupině léčené 20 µg teriparatidu denně došlo k 9% nárůstu BMD v oblasti bederní páteře a 3% nárůstu v oblasti krčku femuru ve srovnání s placebem, ve skupině léčené 40 µg pak k 13 a 6% nárůstu. 18měsíční terapie teriparatidem prokázala významné snížení rizika zlomenin, relativní riziko vertebrální zlomeniny bylo 0,35 a 0,31 (pro dávky 20 a 40 µg denně) a pro nonvertebrální zlomeniny 0,46 a 0,47. Prodloužení léčby na 24 měsíců vedlo k dalšímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře i krčku femuru. Vliv 1–34 PTH na zvýšení BMD a snížení rizika osteoporotických zlomenin byl studován i u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou. Celkem 428 pacientům s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou (muži, postmenopauzální i premenopauzální ženy) byl podáván 1–34 PTH v dávce 20 µg denně nebo alendronát v dávce 10 mg denně (16). Po 18 měsících léčby došlo k signifikantně vyššímu nárůstu hodnot BMD v oblasti bederní páteře (7,2% vs. 3,4%) a proximálního femuru (3,8% vs. 2,4%) a ke snížení výskytu vertebrálních fraktur ve skupině léčené teriparatidem (obrázek 6).

PTH 1–84

Ve studii TOP (Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone) bylo sledováno 2 532 postmenopauzálních žen s a/nebo bez předchozí vertebrální zlomeniny, které byly randomizovány k užívání 100 µg PTH 1–84 denně nebo placebo po dobu 18 měsíců. Po léčbě PTH 1–84 došlo k nárůstu BMD v oblasti bederní páteře o 6,9% ve srovnání s placebovou skupinou a o 2,5% v oblasti krčku femuru. Léčba PTH 1–84 působila preventivně na vznik první vertebrální zlomeniny u žen, které doposud zlomeninu neprodělaly a redukovala riziko další vertebrální zlomeniny u žen s anamnézou fraktury. Na rozdíl

od PTH 1–34 nebyl prokázán žádný vliv na snížení rizika nevertebrálních zlomenin v jakékoliv lokalizaci (17–19).

Nežádoucí účinky terapie deriváty parathormonu

Ve zmíněných studiích byla léčba dobře tolerována, nejčastějším nežádoucím účinkem obou preparátů byla hyperkalcemie a hyperkalciurie, častěji v souvislosti s léčbou PTH 1–84. Obecně se nedoporučuje podávání těchto preparátů pacientům s anamnézou nefrolitiázy či s perzistentní hyperkalciurií. V případě zjištěné hyperkalcemie v průběhu léčby se doporučuje redukovat dávky perorální suplementace vápníku a na přechodnou dobu vysadit suplementaci vitamínu D. V případě perzistující hyperkalcemie i po vysazení PTH je nutno pátrat po jiné sekundární příčině. Dalším nežádoucím účinkem, který se vyskytl po prvních dávkách preparátu, byla přechodná hypotenze nebo tachykardie. Při terapii oběma preparáty může dojít ke zvýšení urikemie, ev. i k manifestaci dnové ataky. Při dlouhodobé léčbě laboratorních potkanů teriparatidem byla pozorována vyšší incidence osteosarkomů, tento efekt však u lidí zaznamenán nebyl. Protože je léčba omezena na dobu maximálně 24 měsíců, eventuální riziko vzniku osteosarkomu je minimální.

V současné době je terapie parathormonem 1–84 schválena pro léčbu těžké postmenopauzální osteoporózy, léčba teriparatidem má navíc indikaci mužské osteoporózy a osteoporózy indukované glukokortikoidy. Platná indikační kritéria jsou shrnuta v tabulce 2.

Závěr

I přes poměrně širokou škálu účinných antiporotických léků, není situace léčby osteoporózy optimální. Na jednu stranu je stále lé-

čen pouze zlomek žen, které by z léčby mohly profitovat. Stále většina pacientů po zlomenině proximálního femuru nedostává odpovídající léčbu. Na stranu druhou je léčba osteoporózy perorálními léky doprovázena velmi špatnou adherencí, která činí dle některých údajů pouze 25 %. V této situaci narůstá potřeba nových účinnějších medikamentů, u nichž by adherence s terapií byla vyšší a které by zajistily vysokou compliance s léčebnými režimy.

Literatura

1. www.shef.ac.uk/frac/.
2. Broulík P. Osteoporóza. Praha: Maxdorf Jessenius, 1999.
3. Epstein S, Zaidi M. Biological properties and mechanism of action of ibandronate: Application to the treatment of osteoporosis. *Bone* 2005; 37: 433–440.
4. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 792–8.
5. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–1249.
6. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838–1846.
7. Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long term extension. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 955–960.
8. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injection in postmenopausal osteoporosis: 2 years results from DIVA study. *J Rheumatol* 2008; 38: 488–497.
9. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 291–297.
10. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
11. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magazine JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–1809.
12. Cummings SR, Martin JS, McClung MR. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.

13. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 153–161.

14. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning from Alendronate Therapy [Published online ahead of print July 13, 2009]. *J Bone Miner Res*. doi: 10.1359/JBMR.090716.

15. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–1441.

16. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–2039.

17. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326–331.

18. Bogado CE, Zanchetta JR, Mango A, et al. Effects of Parathyroid Hormone 1–84 on Cortical and Trabecular Bone at the Hip as Assessed by QCT: Results at 18 months from the TOP Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: S22.

19. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone – (1–84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5212–5218.

Článek přijat redakcí: 19. 11. 2010

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2011

doc. MUDr. Pavel Horák, CSc.

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
horakp@fnol.cz

