

Farmakologická léčba postmenopauzální osteoporózy

MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Cílem léčby postmenopauzální osteoporózy je snížit riziko zlomenin a zlepšit kvalitu života pacientů se zlomeninami. Riziko zlomenin je multifaktoriální a pevnost kosti ovlivňují kromě denzity kostního minerálu (BMD) i další parametry kvality kosti např. mikroarchitektura kosti nebo kvalita kostní organické matrix. Farmakologická léčba má být podle současného doporučení Světové zdravotnické organizace zvažována u pacientů s vysokým absolutním rizikem zlomeniny. U pacienta se tak zvažují i další na BMD nezávislé rizikové faktory zlomenin (jako jsou věk, prodělané zlomeniny, osteoporotická zlomenina u rodičů nebo dlouhodobá léčba glukokortikoidy). Při volbě preparátu u jednotlivého pacienta je nutné zvažovat kromě rizika zlomeniny a etiologie osteoporózy, také mechanismus účinku léku a jeho dlouhodobou účinnost a bezpečnost. Antikatabolické (antiresorpční) léky brání dalšímu úbytku kostní hmoty a zhoršování její kvality, ale nemají potenciál významněji stimulovat tvorbu nové kosti. U pacientů s těžkou osteoporózou s již prodělanými zlomeninami a v případech, kdy je primárně nízká aktivita osteoblastů (např. u glukokortikoidy indukované osteoporózy) jsou výhodné osteoanabolické léky, které stimulují kostní novotvorbu a zvětšují objem kosti. Osteoporóza je chronické onemocnění a dlouhodobé setrvávání pacientů na léčbě je proto nezbytnou podmínkou úspěšné léčby. Nutným předpokladem zajištění účinnosti každé farmakologické léčby je i dostatečný příjem vápníku a vitamínu D.

Klíčová slova: osteoporóza, zlomeniny, rizikové faktory, farmakoterapie.

Pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis

The goal of the treatment of postmenopausal osteoporosis is to reduce the risk of fractures and improve the quality of life of patients with fractures. The fracture risk is multifactorial and bone strength is affected by other parameters of bone quality (e.g., bone microarchitecture). According to current WHO guidelines, pharmacological treatment should be considered in patients with risk of osteoporotic fractures. Thus, in a given patient, additional, BMD-independent risk factors for fractures (age, fractures suffered in parents, long-term treatment with glucocorticoids) are considered. In addition to the fracture risk and osteoporosis aetiology, the mechanism of action of the drug and its safety need to be taken into consideration when selecting a preparation for a particular patient. Anticatabolic (antiresorptive) drugs prevent bone loss and deterioration of bone, but they lack the potential to stimulate new bone formation. Osteoanabolic drugs that stimulate bone formation and increase bone volume are beneficial in patients with severe osteoporosis and in cases with primarily low osteoblast activity such as in involutional and glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis is a chronic condition requiring long-term treatment and long-term adherence of patients to treatment is therefore necessary for successful treatment. For any pharmacological treatment to be fully effective, sufficient calcium and vitamin D intake are essential.

Key words: osteoporosis, fractures, risk factors, pharmacotherapy.

Med. Pro Praxi 2009; 6(3): 126–133

Úvod

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované poruchou mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin (1). Osteoporotické zlomeniny, zejména zlomeniny obratlových těl a proximálního konce stehenní kosti vedou k invaliditě, závislosti postižených osob na pomoci druhých a k předčasnému úmrtí (2). Osteoporóza je častá choroba a v ČR postihuje podobně jako v jiných průmyslově vyspělých zemích 5–6% obyvatel. Osteoporotické zlomeniny představují nemalou ekonomickou, sociální a zdravotnickou zátěž. S prodlužující se délkou života bude výskyt zlomenin dále narůstat. Osteoporóza je dlouhou dobu asymptomatická a často uniká pozornosti až do vzniku první zlomeniny. Prodělaná osteoporotická zlomenina významně

zvýšuje riziko prodělat další zlomeninu. Včasně zahájení prevence nebo léčby osteoporózy přitom významně snižuje riziko první zlomeniny a nejúčinněji se tak brání progresi onemocnění. Farmakologická léčba osteoporózy je určena pro pacienty s vysokým absolutním rizikem zlomeniny. V současné době jsou již k dispozici validované modely hodnocení individuálního rizika osteoporotických zlomenin během následujících 10 let, které společně s BMD hodnotí další na BMD nezávislé rizikové faktory zlomenin (3). Léčba by měla být individualizována na základě etiologie osteoporózy, mechanismu účinku léku, jeho účinnosti a dlouhodobé bezpečnosti (4). Léčba má být dlouhodobá, a je proto nutné zvažovat i pravděpodobnost dlouhodobého setrvávání pacienta na léčbě. K udržení dobré compliance pacienta může přispět monitorování

účinnosti léčby a příznivé účinky léku na jiné tkáně než kost (např. snížení rizika karcinomu prsu v případě dlouhodobé léčby raloxifenem) (5).

Diagnostika osteoporózy

Jelikož osteoporóza je dlouhou dobu asymptomatická, je nezbytné aktivně vyhledávání rizikových osob. Vyhledávání rizikových pacientů je významným úkolem zejména pro praktické lékaře. Včasné zahájení preventivních nebo léčebných opatření může významně ovlivnit průběh osteoporózy a zabránit zlomeninám. Rizikové faktory osteoporózy a zlomenin jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2. Důležité jsou údaje o bolesti zad a fyzikální vyšetření se zaměřením na skelet a sekundární příčiny osteoporózy, měření tělesné výšky a váhy zaznamenání jejich změn. Klinické podezření na deformitu obratle vzrůstá při zjiš-

tění snížení tělesné výšky o více než 3 cm, pokud je vzdálenost žeber od pánve menší než 2 cm nebo je zřetelná kyfóza páteře. Standardem pro diagnostiku osteoporotických deformit obratlů je rentgenový snímek hrudní a bederní páteře v obou projekcích. Standardem pro diagnostiku osteoporózy je v současné době měření kostní denzity (BMD, Bone Mineral Density) metodou dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA, Dual-energy X-ray Absorptiometry) v oblasti krčku femuru, celkového proximálního femuru a bederní páteře (L1–L4). Indikace pro měření BMD jsou uvedeny v tabulce 3. Osteoporóza je definována podle WHO jako snížení BMD alespoň o 2,5 směrodatné odchylky (SD) proti průměru u mladých dospělých osob (T-skóre $\leq$ -2,5 SD). Manifestovaná (těžká) osteoporóza je definována přítomností alespoň 1 nízkozátěžové (atraumatické) zlomeniny. Pacienti s T-skóre v rozmezí mezi -1 až -2,5 SD se řadí do kategorie osteopenie, která znamená podprůměrný, ale ještě normální nález (nejedná se tedy o kategorii onemocnění). Pacienti s osteopenií ale mohou mít vyšší riziko rozvoje osteoporózy. Uvedená kritéria WHO jsou platná pro postmenopauzální ženy a muže starší 50 let. Diagnózu osteoporózy nelze stanovit pouze na základě měření BMD, jelikož i jiné metabolické osteopatie nebo nádorová onemocnění vedou k významnému úbytku BMD. Nezbytnou součástí vyšetření je proto diferenciálně diagnostické vyšetření k ověření etiologie osteoporózy a vyloučení jiných příčin nízké BMD a/nebo zlomenin (tabulka 4).

Prognóza osteoporózy

I když BMD vysvětluje 75–90 % variability mechanické odolnosti kosti a snížení BMD o 1 T-skóre znamená přibližně zdvojnásobení rizika zlomenin, práh BMD po jehož překročení je zlomenina nevyhnutelná nebyl zjištěn. Většina zlomenin se navíc zjišťuje u osob, které mají podle denzitometrické klasifikace WHO jen osteopenii (T-skóre vyšší než -2,5 SD). Riziko zlomenin totiž závisí významně i na dalších parametrech kvality kosti (např. mikroarchitektura kosti), které v klinické praxi zatím neumíme neinvazivně hodnotit. Výpověď BMD o riziku zlomeniny se ale může významně zlepšit, pokud se bude hodnota BMD zvažovat v kontextu s dalšími klinickými rizikovými faktory zlomenin (BMD jako rizikový faktor zlomenin) (tabulka 1). Světová zdravotnická organizace proto doporučuje hodnocení absolutního rizika hlavních osteoporotických zlomenin (zápěstí, obratle, proximálního femuru nebo humeru) nebo pouze zlomeniny proximálního femuru v následujících 10 letech pomocí

Tabulka 1. Klinické rizikové faktory zlomenin

Věk; pohlaví; nízký index tělesné hmotnosti (BMI, Body Mass Index) ($\leq$ 19 kg/m ²); prodělaná zlomenina po nepřiměřeně malém úrazu, zvláště zlomenina proximálního femuru, obratle, humeru nebo zápěstí u osob starších 40 let; zlomenina proximálního konce femuru v 1. linii příbuzných; dlouhodobá léčba glukokortikoidy (> 5 mg/den p.o. > 3 měsíce); současný nikotinismus; nadměrný příjem alkoholu
Sekundární příčiny osteoporózy:
■ Revmatoidní artritida
■ Neléčený hypogonadismus u mužů a u žen
■ Dlouhodobá imobilizace
■ Orgánová transplantace
■ Diabetes mellitus I. typu
■ Hypertyreóza nebo iatrogenní suprese TSH
■ Chronické gastrointestinální nemoci (např. Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)
■ Chronická hepatopatie
■ Chronická obstrukční nemoc plic
Pády*
*Nejsou v současné době zahrnuté v algoritmu FRAX®, který integruje klinické rizikové faktory zlomenin s nebo bez zahrnutí hodnoty BMD (viz text).

nástroje FRAX™, který integruje váhu jednotlivých klinických rizikových faktorů zlomenin bez hodnoty BMD nebo společně s BMD v krčku femuru (6). Pro zhodnocení desetiletého rizika zlomenin FRAX je volně přístupný kalkulátor na webové adrese: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Hodnota FRAX závisí na věku (FRAX platí pro věkové rozmezí 40–90 let) a také na geografické oblasti (populační riziko zlomenin). Pro ČR nebyl model FRAX zatím validován, ale z dostupných epidemiologických údajů vyplývá, že ČR patří mezi geografické oblasti s vysokým rizikem zlomenin, podobně jako např. Velká Británie nebo Rakousko (7). Hodnotu výpočtu FRAX musíme **vždy hodnotit v klinickém kontextu**. Je zřejmé, že algoritmus pro výpočet individuálního rizika zlomenin se bude dále vyvíjet, jak budou validovány další rizikové faktory zlomenin např. zhodnocení rychlosti úbytku BMD (opakované měření BMD) nebo biochemický marker kostní rezorpce. FRAX např. podhodnocuje riziko zlomenin obratlů u mladších postmenopauzálních žen, které mají ještě normální hodnoty BMD v krčku femuru nebo u pacientů léčených glukokortikoidy. U starších pacientů závisí riziko prodělat zlomeninu i na riziku pádů.

Léčba postmenopauzální osteoporózy
Nutriční a nefarmakologická opatření

U všech pacientů je vhodné zajistit dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. K udržení denní bilance vápníku u zdravého dospělého člověka mladšího 50 let je zapotřebí příjem 800–1 000 mg elementárního vápníku. U postmenopauzálních žen a starších mužů je doporučený příjem vápníku 1 200–1 500 mg elemen-

tárního vápníku denně. Snížený příjem vápníku (především nižší příjem mléčných výrobků) nebo jeho nedostatečné vstřebávání (v důledku poklesu koncentrace vitamínu D a estrogenů) vede k poklesu koncentrace vápníku v séru a stimulaci sekrece parathormonu. Sekundární hyperparatyreóza stimuluje kostní rezorpci a ubývá zejména kortikální kost. O zásobení vitamínem D se nejlépe přesvědčíme změřením koncentrace 25 (OH) D₃, která by měla být vyšší než 50 nmol/l (20 ng/ml) (8). Za optimální se považují hladiny 25 (OH) D₃ v rozmezí mezi 75–200 nmol/l (30–80 ng/ml). Koncentrace nad 250 nmol/l (nad 100 ng/ml) ale mohou být již toxické (rozvoj hyperkalcémie, hyperkalciurie). Doporučená denní dávka vitamínu D₃ (cholecalciferolu) je u osob nad 50 let věku 800–1 000 IU. V případě deficitu nebo nedostatečného zásobení vitamínem D je doporučeno užívat 2 000 IU cholecalciferolu denně po dobu 3 měsíců nebo 15 000 IU jedenkrát týdně po dobu 2 měsíců. Zajištění doporučeného příjmu vápníku a optimálních hladin vitamínu D brání rozvoji sekundární hyperparatyreózy a vede ke snížení rizika zlomenin, zvláště u starších a institucionalizovaných osob. Z dalších opatření je doporučeno zajistit dostatečný příjem bílkovin (1 g/kg/den) a vyvarovat se nadměrného příjmu NaCl (zvýšení kalciurie). Nezbytnou podmínkou pro udržení pevnosti skeletu je i přiměřená pohybová aktivita. Dlouhodobá imobilizace patří k významným rizikovým faktorům osteoporózy. V případě, že skelet není zatěžován, dochází ke stimulaci kostní rezorpce a klesá aktivita osteocytů a osteoblastů (negativní nerovnováha kostní remodelace). Pokles svalové síly při imobilizaci navíc zvyšuje riziko pádů. Pravidelná pohybová aktivita a cvičení, zvláště u starších

Tabulka 2. Rizikové faktory pádů

Snížená hybnost, imobilita; nestabilní chůze a porucha rovnováhy, svalová slabost; neuromuskulární a muskuloskeletální choroby; pokročilý věk; snížená zraková ostrost; neurologické a srdeční choroby; opakované pády v anamnéze; některá farmaka např. antihypertenziva, psychotropní látky; poškození kognitivních funkcí

Tabulka 3. Indikace k vyšetření denzity kostního minerálu (BMD, g/cm²; DXA)

Postmenopauzální ženy a muži nad 50 let věku, jsou-li přítomny rizikové faktory
Ženy starší 65 let a muži starší 70 let věku, i bez přítomnosti jiných rizikových faktorů
Dospělí se zlomeninou po nepřiměřeně malé zátěži (neúrazové zlomeniny)
Onemocnění nebo klinický stav (např. dlouhodobá imobilizace), který je spojen se ztrátou kostní hmoty nebo se snížením její kvality
Léky, které vedou ke snížení množství nebo kvality kostní hmoty (např. léčba glukokortikoidy)
Každý, u něhož se zvažuje zahájení farmakologické léčby osteoporózy
Monitorování účinků léčby osteoporózy
U neléčených osob, u nichž by průkaz ztráty BMD vedl k zahájení léčby
DXA: dvouenergiová rentgenová absorpciometrie

Tabulka 4. Laboratorní diferenciálně diagnostická vyšetření při osteopatii

Základní vyšetření: sedimentace erytrocytů, krevní obraz a diferenciální rozpočet
V séru: vápník, fosfor, kreatinin, urea, albumin, elektroforéza bílkovin, glykémie, AST, ALT, GMT, ALP, TSH, u mužů testosteron, SHBG, LH, PSA, u žen FSH
Moč: chemicky (sediment), odpady vápníku (24 hod sběr moči)
Doplňující vyšetření: biochemické markery kostní remodelace: PINP, osteokalcin, (beta) CTX; 25-hydroxyvitamin D ₃
V indikovaných případech: intaktní parathormon, kostní isoenzym ALP, 1,25-dihydroxyvitamin D ₃ , odpady fosfátů, renální tubulární práh pro fosfáty; volný močový kortisol/dexamethazonový test, prolaktin, protilátky proti endomyziu (celiakie); kostní biopsie, genetické testy

osob vede k posílení svalové síly a koordinace a k poklesu rizika pádů a zlomenin.

Farmakologická léčba

Ztráta ochranného vlivu estrogenů na kost u žen po menopauze vede k vystupňování osteoklastogeneze a kostní rezorpce s následným úbytkem kostní hmoty a zhoršením její kvality, zejména v těch oblastech skeletu, kde převažuje je trámčitá kost. Zvyšuje se incidence zlomenin zápěstí a obratlů. S věkem se postupně snižuje také aktivita buněk osteoblastické řady a klesá kostní novotvorba. Nerovnováhu mezi rezorpcí a novotvorbou kosti u starších osob dále prohlubuje sekundární hyperparatyreóza při nedostatečném příjmu vápníku a jeho sníženém vstřebávání (při deficitu estrogenů a vitamínu D). Postupně tak ubývá také kortikální kosti a zvyšuje se incidence neobratlových zlomenin včetně zlomenin proximálního femuru. Ke zvýšené incidenci neobratlových zlomenin u starších osob přispívá dále i vyšší frekvence pádů. **Prodělaná osteoporotická zlo-**

menina je významným rizikovým faktorem další zlomeniny. Riziko nové zlomeniny se dále zvyšuje s počtem a závažností již prodělaných zlomenin. Pokud pacientka ještě neutrpěla osteoporotickou zlomeninou, zůstává i její absolutní riziko prodělat zlomeninu významně nižší. **Cílem léčby osteoporózy u mladších postmenopauzálních žen, které ještě neprodělaly zlomeninu, je proto zabránit první zlomenině.** Prokázanou účinnost v prevenci první zlomeniny obratle mají **antiresorpční (antikatabolické) léky**, které brání úbytku kostní hmoty a zhoršování její kvality (např. mikroarchitektury kosti). Útlum osteoklastogeneze a osteorezorpce při antiresorpční léčbě vede ke zpomalení kostní remodelace, snižuje se aktivní frekvence a prodlužuje se fáze sekundární mineralizace kosti (zvyšuje se BMD). Antiresorpční (antikatabolické) léky se liší mechanismy účinku (9). Estrogeny, selektivní modulátory estrogeních receptorů (raloxifen) nebo tibolon (tkáňový selektivní regulátor estrogení aktivity) se váží na estrogenové receptory na osteoblastech, kde

regulují produkci některých cytokinů (např. tlumí produkci RANK ligandu a stimulují produkci osteoprotegerinu). Fyziologický mechanismus působení těchto léků upravuje kostní remodelaci do pásma premenopauzálních hodnot. Kalcitonin působí přímo na receptory osteoklastů a dočasně tlumí jejich aktivitu, aniž by ovlivňovaly činnost osteoblastů. Aminobisfosfonáty (ABP) se specificky váží na kostní povrch (syntetická analoga pyrofosfátu), kde dosahují vysokých koncentrací a po internalizaci osteoklasty inhibují jejich aktivitu (brání přichycení na kostní povrch a rezorpci kosti) a indukují jejich apoptózu. Útlum kostní rezorpce a novotvorby (vzhledem ke spřažení činnosti osteoklastů a osteoblastů v jednotlivých remodelačních jednotkách) je při léčbě aminobisfosfonáty, zejména při léčbě alendronátem, výraznější než při léčbě SERMy. Stroncium ranelát ovlivňuje podobně jako vápník kalcium senzitivní receptor, v tomto smyslu působí stroncium jako mírný antiresorpční lék. U pacientek s manifestovanou osteoporózou, které již utrpěly osteoporotickou zlomeninou obratle, snižují riziko zlomenin obratlů všechny registrované antiresorpční preparáty. Antikatabolická léčba účinně brání dalšímu úbytku kosti a zhoršování její kvality, ale nemá větší schopnost stimulovat kostní novotvorbu a opravovat již poškozenou kost. Schopnost osteoblastů tvořit novou kost navíc dále klesá s věkem. Riziko zlomenin u pacientů s manifestovanou osteoporózou při antikatabolické léčbě klesá, ale individuální pravděpodobnost prodělat další zlomeninu zůstává nadále vyšší. **U pacientek s pokročilou osteoporózou (s již prodělanými zlomeninami) proto nabývají na významu osteoanabolické léky, které mají potenciál stimulovat kostní novotvorbu a mohou zvýšit množství a kvalitu kostní hmoty.** Velmi účinné budou osteoanabolické léky také v těch případech, kdy je primárně snížená kostní novotvorba, tedy např. u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou nebo senilní osteoporózou. Mezi léky s osteoanabolickým účinkem patří teriparatid (PTH 1–34) a parathormon (PTH 1–84).

Antikatabolická (antiresorpční) léčba Estrogeny

Estrogeny upravují zvýšený kostní obrat po menopauze do pásma premenopauzálních

hodnot a účinně brání úbytku kostní hmoty ve všech oblastech skeletu bez ohledu na věk. Klinické studie jednoznačně prokázaly, že léčba estrogeny snižuje riziko zlomenin obratlů i neobratlových zlomenin, včetně zlomenin proximálního femuru přibližně o třetinu bez ohledu na stupeň úbytku kostní hmoty. Léčba estrogeny (nebo kombinovaná estrogen-gestagenní léčba) je léčbou první volby pro prevenci a léčbu osteoporózy u žen do 45 let věku po předčasné menopauze (a s jinými formami hypoestrinismu), není ale doporučena pro dlouhodobou prevenci a léčbu u postmenopauzálních žen nad 45 let věku vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům (tromboembolické komplikace, kardio- a cerebrovaskulární příhody, karcinom prsu, endometria) (9). Při respektování kontraindikací léčby lze ale léčbu estrogeny nebo tibolonem bezpečně užít k účinné prevenci úbytku kostní hmoty v prvních 5 letech po menopauze (10). Zdali bude dlouhodobá léčba nízkými dávkami estrogenů (případně v kombinaci se selektivními modulátory estrogenních receptorů) bezpečnou a účinnou alternativou léčby osteoporózy vyžaduje další studie.

Selektivní modulátory estrogenních receptorů

Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM) nejsou steroidní hormony, ale syntetické látky, které se váží na estrogenní receptory a působí podle typu cílové tkáně buď jako agonisté nebo jako antagonisté estrogenů. V ČR je dostupný raloxifen (Evista). Raloxifen působí jako agonista estradiolu na osteoblastech a osteocytech a antagonist estradiolu v prsní žláze. Léčba raloxifenem upravuje biochemické markery kostní remodelace do rozmezí premenopauzálních hodnot. V klinických studiích dlouhodobá léčba raloxifenem signifikantně zvýšila BMD v bederní páteři i proximálním femuru. Velká randomizovaná klinická studie (MORE) prokázala účinnost raloxifenu v prevenci zlomenin obratlů, jak u pacientek s prodělanou osteoporotickou zlomeninou obratle, tak u pacientek bez prevalentní zlomeniny obratle (mladších než 70 let věku) (11). Výhodou užití raloxifenu je také jeho příznivé působení na další tkáně. Raloxifen významně snížil incidenci invazivního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s osteoporózou

Tabulka 5. Účinnost farmakologické léčby u žen s postmenopauzální osteoporózou

	Zlomeniny obratlů	Zlomeniny neobratlové	Zlomeniny proximálního femuru
ERT	+	+	+
Raloxifen	+	ND	ND
Alendronát	+	+	+
Risedronát	+	+	+
Ibandronát	+	(+)*	ND
Zoledronát	+	+	+
Lososí kalcitonin	+	ND	ND
Stroncium ranelát	+	+	(+)*
Teriparatid (PTH 1–34)	+	+	ND
PTH 1–84	+	ND	ND

+ – prokázaný účinek; ND – nedostatek údajů; *podskupina pacientů (dodatečná analýza); ERT – Estrogen/gestagen substituční léčba; PTH 1–84 – rekombinantní lidský parathormon; PTH 1–34 – teriparatid, N-terminální fragment (1–34) lidského parathormonu
Mechanismus účinku při snížení rizika zlomenin – ■ antikatabolický (antiresorpční); ■ osteoanabolický; ■ neobjasněný

po dobu 8 let léčby (5). Raloxifen je schválen pro prevenci a léčbu postmenopauzální osteoporózy ve formě tablet (60 mg den). Raloxifen je kontraindikován u premenopauzálních žen a u pacientek se zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci. Z dalších SERMů se v prevenci obratlových zlomenin osvědčil basedoxifen (v ČR zatím není registrován).

Aminobisfosfonáty

Aminobisfosfonáty (ABP) jsou syntetická analoga pyrofosfátu, rezistentní vůči chemické i enzymatické hydrolýze. Účinnost ABP je zajištěna jejich vysokou afinitou ke kostnímu minerálu (hydroxyapatitu) a útlumem činnosti osteoklastů, který je určen inhibicí katalytické aktivity farnesyldifosfátsyntázy (klíčového enzymu mevalonátové metabolické cesty syntézy cholesterolu) v osteoklastech. Vysoká afinita ABP k hydroxyapatitu zajišťuje specifitu jejich působení na kost a je také odpovědná, společně s rezistencí ABP k hydrolýze, za jejich dlouhodobé působení na kost i po přerušení léčby. Jednotlivé ABP se liší jak v afinitě k hydroxyapatitu (afinita klesá v gradientu zoledronát > alendronát > ibandronát > risedronát), tak v inhibici farnesyldifosfátsyntázy (inhibice stoupá v gradientu alendronát < ibandronát < risedronát < zoledronát). Čím více se tlumí kostní rezorpce a klesá aktivní frekvence, tím více se prodlužuje doba sekundární mineralizace kosti a zvyšuje se BMD.

V závislosti na typu ABP a užití dávce tlumí ABP v různém stupni také kostní novotvorbu (spřažení mezi činností osteoklastů a osteoblastů v jednotlivých kostních nemodelačních jednotkách). Důsledky dlouhodobého útlumu kostní novotvorby (více než 10 let léčby) zatím neznáme.

Ve studii FIT (Fracture Intervention Trial) u postmenopauzálních žen s prevalentními zlomeninami obratlů (FIT -1) snížila léčba **alendronátem** signifikantně incidenci zlomenin obratlů, zápěstí i proximálního femuru přibližně o polovinu. U žen bez prevalentní zlomeniny obratle (FIT-2) bylo prokázáno snížení incidence morfometrické zlomeniny obratle o 44 %, riziko zlomeniny kyčle ale nebylo v této málo rizikové populaci změněno (nízká incidence těchto zlomenin ve sledované populaci) (12). Prodloužení studií FIT o dalších 5 let (studie FLEX, FIT Long-term Extension) ukázalo, že u pacientů, kteří vysadily alendronát došlo k poklesu BMD a zvýšila se incidence klinických zlomenin obratlů, incidence morfometrických zlomenin se průkazně nezvýšila a incidence neobratlových zlomenin byla obdobná jako u léčených žen (13). Alendronát je v ČR k dispozici ve formě týdenních tablet obsahujících 70 mg účinné látky. Léčba **risedronátem** u žen s prevalentní zlomeninou obratle signifikantně snížila výskyt nových zlomenin obratlů o 41–49 % a neobratlových zlomenin o 33–39 % (15). Prodloužení studií o další 2 roky prokázalo trvalý snížení incidence obratlo-

vých zlomenin. V prospektivní studii u starších postmenopauzálních žen (průměrný věk 74 let) snížila léčba risedronátem riziko zlomenin proximálního femuru o 30 %, u podskupiny žen ve věku 70–79 let s potvrzenou osteoporózou v krčku femuru až o 40 % (16). Naopak ve skupině žen starších 80 let zařazených primárně na základě neskeletálních rizikových faktorů zlomenin nebylo prokázáno snížení incidence zlomenin krčku femuru. Risedronát je v ČR dostupný ve formě týdenních tablet obsahujících 35 mg účinné látky. Léčba **ibandronátem** v dávce 2,5 mg denně u žen s prevalentní zlomeninou obratle snížila riziko morfometrických zlomenin obratlů i klinických zlomenin obratlů o 50–60 % (17). Snížení rizika neobratlových zlomenin bylo demonstrováno pouze při dodatečné (post-hoc) analýze u žen s nízkou kostní densitou v krčku femuru (T-skóre ≤ -3 SD) (18). Použitá perorální dávka ibandronátu 2,5 mg denně byla dále srovnávána s měsíčními režimy aplikace ibandronátu (v dávce 50–150 mg) nebo s nitrožilní formou aplikace (2 mg i.v. jednou za 2 měsíce a 3 mg i.v. jednou za 3 měsíce). Tyto studie prokázaly, že intermitentní aplikace 150 mg ibandronátu jedenkrát měsíčně byla spojena s větším nárůstem BMD a s větším poklesem markerů kostní remodelace než denní podávání léku (19). Také intermitentní nitrožilní aplikační režim **3 mg ibandronátu i.v. 1x za 3 měsíce** prokázal větší nárůst BMD a větší snížení markerů kostní remodelace (20). Snášenlivost a bezpečnost nitrožilní formy ibandronátu byla srovnatelná s denní perorální aplikační formou. Ibandronát se aplikuje ve formě i.v. injekce během 15–30 vteřin. Z nitrožilně aplikovaných APB je nově pro léčbu postmenopauzální osteoporózy a osteoporózy u mužů dostupný také **zoledronát**. Léčba zoledronátem v dávce 5 mg v 15minutové infúzi 1x ročně po dobu 3 let signifikantně snížila riziko obratlových i neobratlových zlomenin (včetně zlomenin kyčle) (21). Prospektivní placebem kontrolované randomizované klinické studie u postmenopauzálních žen (studie HORIZON) se zúčastnilo celkem 7 765 patientek průměrného věku 73 let. Po 3 letech sledování byl zjištěn signifikantní nárůst BMD v bederní páteři (o 6,7 %) a v proximálním femuru (o 6 %). Relativní riziko zlomeniny obratle se snížilo o 70 %, klinické zlomeniny obratle o 77 % a zlomeniny proximál-

ního femuru o 41 %. Ve studii bylo prokázáno také signifikantní snížení incidence neobratlových zlomenin (o 25 %). V další prospektivní randomizované klinické studii s kyselinou zoledronovou (studie Recurrent Fracture Trial) u 2 127 pacientů po zlomenině kyčle (průměrný věk 74 let, 75 % ženy) bylo zjištěno signifikantní snížení rizika klinické osteoporotické zlomeniny (snížení relativního rizika o 35 %) (22). Výhodou intermitentního podávání ABP je nejen pohodlnější režim užívání pro pacienta a tedy i lepší adherence k léčbě, ale pravděpodobně také lepší dlouhodobá účinnost podávaných léků, kdy interval mezi podáním léku umožňuje aktivaci kostní novotvorby. Nitrožilní aplikační formy ABP umožňují užití ABP také u pacientů, u nichž je léčba p.o. formou ABP kontraindikována (vředová choroba gastroduodena, refluxní choroba jícnu). Při užívání p.o. ABP je nutné dodržet stanovený postup užívání tablety (nalačno, zapít čistou vodou a 30–60 minut po užití tablety nejíst a zůstat ve vzpřímené poloze (stoj nebo sed)). Nežádoucí účinky ABP jsou uvedeny v tabulce 6.

Lososí kalcitonin

Lososí kalcitonin působí přímo na receptory osteoklastů a přechodně tlumí jejich aktivitu, aniž by snižoval aktivitu osteoblastů a kostní novotvorbu. Prospektivní studie prokazují, že léčba lososím kalcitoninem brání zhoršování mikroarchitektury kosti. Dlouhodobá účinnost lososího kalcitoninu ve formě nosního spreje byla ověřena ve studii PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture) u postmenopauzálních žen s manifestovanou osteoporózou (1–5 prevalentních zlomenin obratlů) (23). Lososí kalcitonin v dávce 200 IU denně ve formě nosního spreje snižoval relativní riziko nové zlomeniny obratle přibližně o třetinu ve srovnání s placebem po 3 letech léčby (RR 0,67; 95 % CI 0,47–0,97) a účinek přetrvával po dobu 5 let (24). Účinnost kalcitoninu ve formě nosního spreje klesá s délkou jeho podávání. Pravděpodobně se uplatňuje snížení rezorpce kalcitoninu nosní sliznicí a také down-regulace receptorů na osteoklastech nebo tvorba protilátek proti lososímu kalcitoninu. Lososí kalcitonin vyniká mimořádnou bezpečností léčby. Nazální aplikační forma byla spojena s rinitidou, parenterální podání může být spojeno s nauzeou. U pacientů s akutními zlomeni-

nami obratlů je dokumentován také analgetický účinek lososího kalcitoninu.

Stroncium ranelát

Stroncium ranelát (SR) se skládá s kyseliny ranelové a dvou atomů stroncia. SR se podává jako suspenze ve vodě p.o. v denní dávce 2 g nejdříve 2 hodiny po posledním jídle. Léčba SR se osvědčila ve velkých klinických studiích v prevenci zlomenin, mechanismus účinku SR na kost ale zatím nebyl objasněn. V experimentálních studiích SR stimuluje některé parametry kostní novotvorby a tlumí některé parametry kostní rezorpce. Bylo zjištěno, že stroncium podobně jako kalcium aktivuje kalciový receptor. SR může navodit pozitivní nerovnováhu v jednotlivých remodelačních jednotkách, kdy se zmenšuje hloubka resorpční lakuny a/nebo se zvětšuje tloušťka trámce. Histomorfometrické důkazy pro tento mechanismus účinku ale zatím chybějí (25). Zvýšení BMD při léčbě SR je způsobeno především vyšším atomovým číslem stroncia („stroncium artefakt“). Nárůst BMD v krčku femuru v klinických studiích byl významně asociován se snížením rizika zlomenin obratlů.

Účinky podávání 2 g SR denně na riziko zlomenin obratlů byly testovány ve studii SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) u 1 649 žen (průměrný věk 70 let), které měly nízkou BMD v bederní páteři ($BMD \leq 0,840 \text{ g/cm}^2$) (26). Po 3 letech léčby se statisticky významně snížila incidence nových deformit obratlů o 41 % (95 % CI: 0,48–0,73). Studie TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) byla primárně zaměřena na neobratlové zlomeniny u 5 091 žen ve věku nad 70 let (průměrně 77 let), které měly nízkou BMD v krčku proximálního femuru ($T\text{-skóre} < -2,5 \text{ SD}$) (27). Během 3 let sledování se relativní riziko všech neobratlových zlomenin při léčbě snížilo o 16 % (95 % CI: 0,70–0,99). Riziko zlomenin kyčle nebylo významně sníženo (RR 0,85; 95 % CI: 0,61–1,19). Při dodatečné analýze vybrané rizikové skupiny 1 128 žen, které byly starší 74 let a měly BMD s T-skóre v krčku femuru $\leq 2,4 \text{ SD}$, bylo dokumentováno snížení rizika zlomeniny kyčle o 36 % (95 % CI: 0,41–0,99). Prodloužení placebem kontrolovaných studií na dobu 5 let (2 714 pacientů dokončilo 5leté sledování) prokázalo trvalý účinnost léčby stronciem se snížením relativního rizika

zlomenin obratlů o 24 %, všech neobratlových zlomenin o 15 % (28).

Nežádoucí účinky. V klinických studiích byly pozorovány během prvních 3 měsíců léčby častěji než v kontrolní skupině tyto nežádoucí příhody: nauzea, průjem, bolest hlavy, dermatitida a ekzém. Analýza společných dat ze studie SOTI a TROPOS zjistila také častější výskyt (u 0,7 % léčených žen) trombózy hlubokých žil dolních končetin (RR 1,42, $p = 0,036$). Avšak mechanismus vzniku trombózy u léčených pacientek není známý a nebyla zatím zjištěna žádná porucha koagulační rovnováhy při léčbě SR. V klinické praxi se dále vyskytl v souvislosti s užíváním SR tzv. DRESS syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). V případě výskytu příznaků DRESS syndromu je nutné ihned ukončit podávání SR a zahájit příslušnou léčbu (glukokortikoidy). Bezpečnost SR u žen s pokročilým zhoršením funkcí ledvin nebyla studována.

Osteoanabolická léčba

Z osteoanabolických léků jsou v současné době k dispozici teriparatid (PTH 1–34) a parathormon (PTH 1–84). Léčba PTH stimuluje buňky osteoblastické řady a novotvorbu kosti, zlepšuje se konektivita kostních trámců a také tloušťka kortikální kosti. PTH působí přes specifické s G-proteiny spážené receptory na osteoblastech, osteocytech a kostních povrchových buňkách. Na rozdíl od primární hyperparatyreózy, kdy je dlouhodobě zvýšená koncentrace PTH v séru, dochází při aplikaci PTH pouze k přechodnému zvýšení koncentrace peptidu v séru. Léčba teriparatidem i PTH (1–84) také stimuluje 1 α -hydroxylázu v ledvinách a vede ke zvýšení cirkulujících koncentrací 1,25-dihydroxyvitaminu D₃.

Teriparatid (hPTH 1–34) je syntetický rekombinantní aminoterminální fragment lidského parathormonu. Po podkožní aplikaci teriparatidu je dosaženo maximální koncentrace v séru přibližně za 30 min a koncentrace opět rychle klesá. Účinnost teriparatidu (20 a 40 μ g denně) byla ověřena v klinické studii u 1 637 postmenopauzálních žen (průměrný věk 70 let) s prevalentní zlomeninou obratle (29). Vzhledem k nálezu osteosarkomu v experimentálních studiích bylo klinické zkoušení pro nedostatek informací u lidí předčasně ukončeno. Průměrná doba léčby byla 18 měsíců (maximum 24 měsíců). Denzita (BMD) v bederní páteři se zvýšila průměrně o 9 % při léčbě 20 μ g denně a o 13 % při 40 μ g teriparatidu denně. V krčku femoru se BMD zvýšila průměrně o 3 %, resp. o 6 % (20 a 40 μ g

Tabulka 6. Nežádoucí účinky aminobisfosfonátů (ABP)

Gastrointestinální intolerance, lokální iritace nebo ulcerace jícnu a žaludku u p.o. forem APB. Opatrnost nutná u pacientů s dysfagií, při onemocnění jícnu a gastroduodena (gastritida, duodenitida), gastroezofageální reflux, hiátová hernie. Kontraindikace u aktivní vředové choroby, striktury nebo achalázie, neschopnosti stát nebo sedět alespoň 30 minut po užití tablety.

Příznaky akutní fáze, zejména u i.v. forem (zoledronát a ibandronát) většinou do 1–3 dnů po 1. aplikaci léku (příznaky podobné chřipkovému onemocnění, horečka, bolest hlavy, nauzea, bolesti kostí, myalgie a artralgie). V klinické studii se zoledronátem byly příznaky akutní fáze pozorovány u 32 % pacientů po 1. aplikaci, u 7 % po 2. aplikaci a u 3 % pacientů po 3. aplikaci léčiva. Vysvětlení: internalizace ABP v monocyttech periferní krve s hromaděním isopentyldifosfátu, jehož vazba na specifické γ - δ -T buňky stimuluje tvorbu interleukinu 6, TNF-alfa a interferonu- γ . Preventivně se doporučuje užít paracetamol nebo nesteroidní antirevmatika.

Hypokalcémie, hypomagnezémie. Zvláště u i.v. forem APB vždy nutné zkontrolovat hladinu vápníku v séru, zajistit dostatečný příjem vápníku a vitaminu D (alespoň 800 IU denně) v potravě, případně zkontrolovat hladinu 25-hydroxyvitaminu D₃ a doplnit vitamin D ještě před aplikací ABP.

Zhoršení funkce ledvin, podávání i.v. zoledronátu u pacientů se závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) se nedoporučuje. Pro nedostatek klinických zkušeností se nedoporučuje aplikovat ani i.v. ibandronát a p.o. ABP u pacientek s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min (nebo kreatininu v séru nad 200 μ mol/l).

Artralgie a myalgie, neobjasněný mechanismus účinku

Alergická reakce (vzácně)

Iritida, uveitida, skleritida a konjunktivitida. Ojedinelá hlášení.

Fibrilace síní. Ve studii se zoledronátem byla zjištěna u 1,3 % léčených žen ve srovnání s 0,4 % žen v kontrolní skupině. Mechanismus vzniku fibrilace síní nebyl objasněn.

Osteonekróza čelisti, zejména v případě podávání vysokých dávek i.v. bisfosfonátu při nádorových onemocněních (chemoterapie, léčba glukokortikoidy). Mechanismus není objasněn, pravděpodobně se uplatňuje více faktorů.

denně). Léčba teriparatidem v dávce 20 μ g denně významně snížila incidenci obratlových zlomenin o 65 % (RR 0,35; CI: 0,35–0,50). U léčených pacientů bylo zjištěno i významné snížení bolestí zad. Snížení rizika obratlových zlomenin nebylo ovlivněno věkem pacientek, stupněm úbytku BMD a úrovní kostní remodelace před zahájením léčby nebo počtem prevalencí zlomenin obratlů. Neobratlové zlomeniny byly zjištěny u 6 % neléčených žen a u 3 % žen léčených (RR 0,47, CI 0,25–0,86). Riziko zlomenin proximálního femuru nebylo možné hodnotit vzhledem k malému počtu těchto zlomenin. Snížení rizika zlomenin obratlových těl přetrvávalo 18 měsíců po vysazení léčby teriparatidem (RR 0,59, CI 0,42–0,85) (30).

Nežádoucí účinky léčby. U 11 % pacientek, které byly léčeny teriparatidem byla zjištěna hraničně zvýšená koncentrace vápníku v séru (v kontrolní skupině byla zjištěna mírná hyperkalcémie u 2 % pacientek). U léčených pacientek nebylo zaznamenáno významné zvýšení incidence hyperkalciurie (kalciurie se u léčených pacientek zvýšila v průměru o 0,75 mmol/24 hod). Léčba je kontraindikována u pacientů s alergií na lék, u dětí a dospívajících, u těhotných a u pacientů s vyšším rizikem osteosarkomu, tedy u pacientů s Pagetovou kostní chorobou, u pacientů, kteří prodělali léčebnou iradiaci skeletu nebo u pacientů s nevysvětlenou elevací kostní ALP, u primárních tumorů kostí, myelomu nebo u pří-

padě metastatického poškození kostí, hyperparatyreóze nebo hyperkalcémii. V experimentálních studiích u hlodavců byl zjištěn vyšší výskyt osteosarkomu v závislosti na dávce a délce léčby. Význam těchto nálezů pro humánní medicínu ale není jasný. U pacientů s primární hyperparatyreózou nebyl zjištěn výskyt osteosarkomu. V klinických studiích i v post-marketingovém sledování pacientů léčených teriparatidem zatím nebyl hlášen výskyt osteosarkomu (> 600 000 léčených pacientů). Léčba teriparatidem v dávce 20 μ g denně podkožně (Forsteo) je v EU registrována pro léčbu postmenopauzální osteoporózy, osteoporózy u mužů a pro léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy. Vzhledem k nákladnosti léčby je léčba v současné době v ČR schvalována zvláštní indikační komisí u pacientů s těžkou osteoporózou. Léčba teriparatidem je v zemích EU omezena na dobu 18 měsíců.

Rekombinantní lidský parathormon (PTH 1–84) má molekulu identickou s endogenním lidským PTH. Po podkožní injekci 100 μ g PTH (1–84) je dosaženo maximální koncentrace PTH přibližně za 90 minut po aplikaci. Mechanismus účinku PTH (1–84) na kost a ledviny je podobný teriparatidu. Určité rozdíly mezi PTH (1–84) a teriparatidem mohou vyplývat z rozdílné farmakokinetiky (delší poločas PTH 1–84) a z účinků C-terminálního konce molekuly PTH, který se váže na specifické receptory a působí proapoptoticky. Při léčbě PTH (1–84) nebyl např. popsán

Praktický postup**Identifikace rizikových pacientů**

- Zhodnocení klinických rizikových faktorů osteoporotických zlomenin vč. přítomnosti chorob a léků, které zvyšují riziko rozvoje osteoporózy (tabulky 1, 3)
- Klinické vyšetření: údaje o bolesti zad, fyzikální vyšetření se zaměřením na skelet a sekundární příčiny osteoporózy, změření tělesné výšky a váhy a zaznamenání jejich změn
- Ověření rizika pádů u starších pacientů (rizikové faktory pádů) (tabulka 6)

Diagnostika osteoporózy

- Dvouenergiová rentgenová absorpciometrie u rizikových osob (DXA) (tabulka 1). Rentgenový snímek hrudní a bederní páteře v obou projekcích k vyloučení kompresivní deformity obratle v případě klinického podezření.
- Diferenciálně diagnostické vyšetření při osteodenzitometrické kategorii osteopenie/osteoporóza a/nebo zlomenině – stanovení etiologie, rizikových faktorů a vyloučení jiných metabolických nebo nádorových osteopatií (tabulka 5)

Zhodnocení prognózy – indikace léčby

- Léčbu zvážit u pacientů s vysokým absolutním rizikem zlomenin během dalších 10 let:
- Prodělaná osteoporotická zlomenina, zejména obratlového těla nebo proximálního femuru
- Denzitometrická diagnóza osteoporózy (T-skóre $\leq -2,5$ SD v bederní páteři, v krčku femuru nebo v oblasti celkového proximálního femuru)
- Pacienti bez prodělané osteoporotické zlomeniny, ale s vysokým absolutním rizikem zlomenin (po zhodnocení dalších rizikových faktorů zlomenin, algoritmus FRAX®)
- Zvláštní doporučení vyžadují pacienti léčení glukokortikoidy a pacienti s dalšími rizikovými faktory zlomenin, které FRAX® zatím neintegruje (riziko zlomenin obratlů u mladších postmenopauzálních žen nebo riziko pádů u starších osob).

Individualizace léčby podle příčiny osteoporózy, mechanismus účinku léku a možných nežádoucích účinků dlouhodobé léčby.

Monitorování léčby a zajištění dlouhodobého setrvání pacienta na léčbě

výskyt osteosarkomu u experimentálních zvířat na rozdíl od teriparatidu, který nemá tento proapoptotický účinek. Účinnost léčby PTH (1–84) v dávce 100 µg denně byla ověřena v dvojité zaslepené velké klinické studii (TOP, Treatment of Osteoporosis with PTH) u 2 532 žen s postmenopauzální osteoporózou (průměrný věk 64 let, prevalentní zlomenina obratle u 19 % patientek) (31). Průměrný nárůst BMD v páteři ve srovnání s kontrolní skupinou byl 6,9 % a v proximálním femuru 2,1 %. Incidence nových (nebo zhoršených) zlomenin obratlů byla 3,4 % v kontrolní skupině a 1,4 % u léčených žen (snížení relativního rizika o 58 %; RR 0,42; CI 0,24–0,72). K významnému snížení rizika zlomeniny obratle došlo jak u patientek s prevalentní zlomeninou obratle (RR 0,47, CI 0,22–0,98), tak u patientek bez prodělané zlomeniny obratle (RR 0,32, CI 0,14–0,75). Snížení rizika neobratlových zlomenin nebylo v této studii průkazné při nízkém počtu neobratlových zlomenin ve studované populaci (nízkoriziková populace, mladší pacientky bez prevalentní zlomeniny obratle). Ověření účinnosti PTH z hlediska neobratlových zlomenin a zlomenin proximálního femuru vyžaduje další studie.

Nežádoucí účinky léčby. Ve studii TOP byla u léčených patientek zjištěna vyšší incidence hyperkalcémie (27,8 % versus 4,5 % v kontrolní skupině) a hyperkalciurie (46 % versus 22,3 % v kontrolní skupině). Vyšší výskyt hyperkalcémie a hyperkalciurie ve srovnání s teriparatidem je

vysvětlován z části tím, že do studie s PTH (1–84) byly zařazeny i pacientky s kalcémií na horní hranici normy. Rozdíly ve výskytu hyperkalcémie a hyperkalciurie by ale mohly být způsobeny také rozdílnou farmakokinetikou PTH (1–84) a teriparatidu. Při léčbě PTH (1–84) je proto doporučeno pravidelné monitorování kalcémie a kalciurie. Kontraindikace léčby PTH jsou shodné s teriparatidem. Léčba PTH (1–84) v dávce 100 µg podkožně jedenkrát denně (Preotact) je v EU registrována pro léčbu postmenopauzální osteoporózy. Délka léčby je stanovena na 24 měsíců. V ČR bude léčba PTH (1–84) k dispozici po schválení indikační komisí podobně jako u teriparatidu.

Se zavedením osteoanabolických léků se v klinické praxi začíná postupně uplatňovat i koncepce **sekvenční léčby osteoporózy**. Po ukončení cyklu osteoanabolické léčby je nutné opět navázat antikatabolickou léčbou, aby se zabránilo opětné ztrátě kostní hmoty. U pacientů se selháním antikatabolické léčby je vhodné použít osteoanabolickou léčbu a po jejím ukončení opět navázat antikatabolickou léčbou.

Monitorování léčby

Důležitou součástí dlouhodobé léčby osteoporózy je i její monitorování, tedy ověření, zda pacient odpovídá na léčbu očekávaným způsobem nebo naopak na léčbu neodpovídá a je nutné přehodnotit způsob léčby (32). Pro

udržení compliance pacienta jsou nejdůležitější pravidelné kontroly ošetřujícím lékařem. V klinické praxi jsou nutné kontroly výšky a případně RTG páteře v případě klinického podezření na novou osteoporotickou deformitu obratle. Zatím nejrozšířenější způsob monitorování léčby osteoporózy je opakované měření BMD pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie, případně opakované měření biochemických markerů kostní remodelace. Opakovat vyšetření BMD se doporučuje za rok po zahájení léčby a později intervaly prodloužit (2–5 let). Častější intervaly měření po 6 měsících jsou doporučeny u vysoce rizikových pacientů např. při léčbě glukokortikoidy. Opakované měření biochemických markerů kostní remodelace je doporučováno nejčastěji po 6 měsících od zahájení léčby a později v ročních intervalech. Pro opakované měření BMD je nutné užití identického denzitometru (hardware i software) a pokud je možné má měření provést stejná osoba. V klinické praxi je nutné znát nejmenší významnou změnu měření (LSC, least significant change) na daném pracovišti. V případě biochemického markeru i rozmezí normálních hodnot. Obecně platí, že BMD by při léčbě osteoporózy neměla významně klesat (více než LSC pro danou oblast měření). V případě antikatabolické léčby by markery kostní remodelace měly zůstat v rozmezí premenopauzálních hodnot, v případě osteoanabolické léčby teriparatidem nebo PTH by se měla významně zvýšit koncentrace markeru kostní novotvorby (PINP nebo osteokalcin). V případě léčby kalcitoninem nebo stronciem byly změny markerů kostní rezorpce signifikantní v klinických studiích, ale nelze je užít k monitorování účinků léčby v klinické praxi vzhledem k malým změnám u jednotlivých pacientů (méně než LSC). K ověření účinku kalcitoninu na kost je ale možné použít opakované měření markeru osteorezorpce (beta CTX) v séru před a za 90 minut po aplikaci kalcitoninu (33). Zhoršení BMD (více než LSC na daném pracovišti) a/nebo nedostatečná změna biochemického markeru kostní remodelace (závisí na typu léčby) je důvodem pro zjištění příčin a zvažování změny léčby (nízká compliance k léčbě, špatná indikace léku, špatná diagnóza, jiné příčiny).

MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2
vitzikan@hotmail.com

Literatura

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–795.
2. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009; 301: 513–521.
3. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX® and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009 (v tisku).
4. Štěpán J, Payer J, Abrahámová J. Stratifikace léčby postmenopauzální osteoporózy. *Prakt Lék* 2004; 84: 500–506.
5. Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 5242–5247.
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 399–428.
7. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 1395–1408.
8. Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutr Rev*. 2008; 66: S170–S177.
9. Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, et al. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul*. 2003; 37: 225–238.
10. Huot L, Couris CM, Tainturier V, et al. Trends in HRT and anti-osteoporosis medication prescribing in a European population after the WHI study. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 1047–1054.
11. Fait T, Vokrouhlická J, Vrablík M, Jeníček J. Současné postavení hormonální substituční terapie. *Čas Lék Čes*. 2004; 143: 447–452.
12. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637–645.
13. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4118–4124.
14. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296: 2927–2938.
15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999; 282: 1344–1352.
16. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001; 344: 333–40.
17. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 1241–1249.
18. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 291–297.
19. 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.
20. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol*. 2008; 35: 488–497.
21. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1809–1822.
22. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1799–1809.
23. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*. 2000; 109: 267–76.
24. Body JJ. Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2002; 30: 755–795.
25. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 215–222.
26. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004; 350: 459–468.
27. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2816–2822.
28. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1687–1695.
29. 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.
30. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2024–2030.
31. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. 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: 326–339.
32. Štěpán J. Monitorování léčby osteoporózy. *Čes. Revmatol*. 2007; 15: 91–98.
33. Stepan JJ, Zikán V. Calcitonin load test to assess the efficacy of salmon calcitonin. *Clin Chim Acta*. 2003; 336: 49–55.