

Léčba osteoporózy – současné možnosti

MUDr. Petr Hrdý, MUDr. Pavel Novosad

MEDIEKOS Labor, s.r.o., Osteocentrum Zlín

Osteoporóza je závažný zdravotnický problém způsobující každoročně milióny zlomenin u nemocných na celém světě. Indikace k terapii v současné době vyplývá z měření kostní denzity pomocí densitometru nebo z přítomnosti typické osteoporotické zlomeniny v anamnéze pacienta. Objevují se další možné rozhodovací algoritmy k indikaci terapie (FRAX™). Současná terapie sestává z nefarmakologické a farmakologické části, které se nezbytně doplňují. Farmakologickou terapii lze rozdělit na principiálně dvě skupiny – antikatabolickou a osteoanabolickou. Finančně náročná terapie by měla být vyhrazena pro nejtěžší skupiny pacientů s manifestovanou osteoporózou.

Klíčová slova: osteoporóza, raloxifen, bisfosfonáty, teriparatid, parathormon, stroncium ranelát, denosumab.

Treatment of osteoporosis – current opportunity

Osteoporosis is valid medical problem implicated millions fractures of sick in the whole world. Currently indications to therapy result from bone density measured by densitometry or result from presence of typical osteoporotic fracture in patient's anamnesis too. Next decision-making algorithms are detected to indicate therapy (FRAX™). Current therapy consists of non-pharmacological and pharmacological parts, which are complemented necessarily. The pharmacological therapy can be divided into two groups on principle – antitabolic and osteoanabolic. Financially exacting therapy would be reserved for hardest groups of patients with manifested osteoporosis.

Key words: osteoporosis, raloxifene, bisphosphonates, teriparatide, parathyroid hormone, strontium ranelate, denosumab.

Med. praxi 2011; 8(12): 523–527

Osteoporóza je progresivní systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami mikroarchitektury kostní tkáně s následným zvýšením fragility kostí a zvýšeným rizikem zlomenin. Pacienti s prevalentní osteoporotickou zlomeninou mají významně vyšší riziko další zlomeniny, a to nezávisle na kostní denzitě (BMD – bone mineral density) (1). Zlomeniny obratlových těl vedou k poklesu výšky nemocných, zhoršení fyzických funkcí, poruchám hybnosti, zhoršení schopnosti starat se o sebe a s tím souvisejícím depresím. Osteoporóza je závažný zdravotnický problém způsobující každoročně milióny zlomenin u nemocných na celém světě. Odhaduje se, že v ČR trpí osteoporózou okolo 600 000 osob. Tato alarmující čísla jsou jistě významným důvodem k poskytování adekvátní léčebné péče nemocným.

Cílem léčby je udržet množství a kvalitu kostní hmoty a tím snížit riziko zlomenin. Finančně náročná terapie by měla být poskytnuta nemocným s vysokým rizikem zlomeniny. Toto riziko vyplývá z rizikových faktorů, které významně zvyšují pravděpodobnost zlomeniny. Za základní údaj pro stanovení rizika je považováno měření BMD. Standardem pro zjištění BMD je dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA). Naměřená hodnota se srovnává s průměrnou hodnotou u mladých zdravých jedinců, odchylka od průměru stanovuje tzv. T-skóre, které určuje v podstatě směrodatnou odchylku od průměru (SD). Každý pokles SD o jedna, představuje úbytek kostního minerálu asi o 10%. Podle WHO následně dělíme naměřené hodnoty BMD do tří skupin:

- Normální BMD (T-skóre do -1,0 SD)
- Osteopenie (T-skóre mezi -1,0 a -2,4 SD)
- Osteoporóza (T-skóre -2,5 SD a nižší)

Rizikové faktory zvyšující pravděpodobnost zlomeniny potom dělíme na **nezávislé na BMD** (např. věk, podávání glukokortikoidů, kouření, alkoholismus, pády) a **závislé na BMD** (např. malabsorpce, chronické onemocnění jater a ledvin, endokrinní onemocnění).

V posledních třech letech vypracovala WHO spolu s International Osteoporosis Foundation (IOF) doporučení hodnotit individuální absolutní riziko zlomeniny kyčle nebo obratlového těla během dalších 10 let (2). Nástroj hodnotící toto riziko je k dispozici na internetu pod názvem FRAX™, počítá 10 letou pravděpodobnost zlomeniny krčku kosti stehenní, těla obratlového, předloktí a kosti pažní u každého jednotlivce. Jedná se v podstatě o podobný predikční nástroj, jaký zná např. preventivní kardiologie v HEART SCORE™. Využití FRAXu v praxi v našich zemích ukáže další vývoj, již nyní je však součástí rozhodovacích algoritmů pro terapii např. v USA a ve Velké Británii.

V našich zemích stále platí standardní postup při rozhodování o léčbě pacienta s osteoporózou. U nemocného s podezřením na osteoporózu musíme provést základní vyšetření platná ve všech oborech klinické medicíny, tj. anamnéza s důrazem na známé rizikové faktory, orientační somatické vyšetření s důrazem na oblast páteře a posouzení event. ztráty tělesné výšky a základní biochemické vyšetření s rozhodnutím, zda jde o osteoporózu primární postmenopauzální či sekundární, event.

jestli jde o manifestaci osteoporózy, tj. zda je či není přítomna anamnéza prevalentní zlomeniny. Biochemické markery osteoresorpce a novotvorby kosti by měly být nezbytnou součástí základního vyšetření, jejich profil napovídá i o volbě jednotlivých preparátů k terapii osteoporózy. Jednotlivá vyšetření nutná k vyloučení sekundární osteoporózy přesahují téma tohoto článku, je však nutné zdůraznit, že bez redukce primárního inzultu, který způsobuje druhotně osteoporózu, nebude léčba sekundární osteoporózy nikdy účinná. Nejčastější rizikové faktory vedoucí k sekundární osteoporóze jsou podávání glukokortikoidů (cca 36%), předčasná menopauza (cca 20%) a malnutrice se ztrátou hmotnosti (cca 10%).

Hlavní osou léčby osteoporózy je stále prevence s důrazem na zdravý způsob života do 25 let věku jedince, tj. do doby vrcholné tvorby kostní hmoty (tzv. peak bone mass). Jeden z hlavních rizikových faktorů dnešní doby tvoří sedavý způsob života mladých lidí. Základním kamenem léčby postmenopauzální osteoporózy je úprava životního stylu s dostatkem pohybu, cvičení a zdravá životospráva. Základním lékem v prevenci a terapii osteoporózy zůstává **kalcium a vitamin D**. Pro aktivní léčbu postmenopauzální osteoporózy máme v současnosti k dispozici dvě skupiny léků – **antikatabolické** (estrogeny, bisfosfonáty, selektivní modulátory estrogenových receptorů, tzv. SERM, tibolon, kalcitonin a denosumab) a **osteoanabolické** (parathormon a jeho derivát teriparatid, stroncium ranelát).

Léčbu osteoporózy můžeme rozdělit na nefarmakologickou a farmakologickou.

Nefarmakologická terapie musí být součástí všech terapeutických režimů a zahrnuje:

1. Úpravu stravy
2. Pohybovou aktivitu
3. Prevenci pádů
4. Protektory kyčle

Ad 1) Úprava stravy

Strava má obsahovat dostatek bílkovin a kalcia. Nadměrné přijímání fosforu v limonádách a mase a nadbytek soli v potravě vede k aminoacidurii, maso pak působí acidogenně a dochází tak ke ztrátám kalcia močí. Při každém zvýšení příjmu živočišných bílkovin o 40 g nebo při zvýšení příjmu soli o 2,3 g denně nastane zvýšené vylučování kalcia močí o 1 mmol (3). Je rovněž znám nepříznivý vliv vlákniny na vstřebávání kalcia střevem.

Ad 2) Pohybová aktivita

Pro normální strukturu kostry je nezbytná její stimulace pohybem. Fyzická aktivita zahrnující zatěžování kostry a krátká opakovaná zátěž (běhy, skoky, aerobní cvičení) prokazatelně zpomaluje úbytek kostní hmoty páteře i proximálního femuru. Jako dostačující se jeví hodinová aktivita prováděná 3x týdně (4). V praxi lze doporučit např. chůzi na 1,5 km 3x týdně. Pohyb by neměl být spojen s rizikem dopadů z větší výšky, zvedáním těžších předmětů a činnostmi prováděnými ve flexi a rotaci páteře.

Ad 3) Prevence pádů

U pacientů vyššího věku je dokumentováno, že v 5–6 % z celkového množství pádů se objevuje zlomenina na typických lokalitách pro osteoporózu, tj. proximální femur (1–2 %), distální předloktí a proximální humerus. Naproti tomu víme, že až 90 % fraktur femuru vzniká následkem pádu. Je proto nezbytné eliminovat rizikové faktory pádu v domácím prostředí: pevná fixace koberců k podlaze bez volných okrajů, zajištění dostatečného osvětlení, používání protiskluzových podložek ve sprchovém koutu či vaně, židlí přiměřených výšce postavy a polic v pohodlném dosahu. Zaměřujeme se na intenzifikaci chorob disponujících k pádu (osteoartróza váhonosných kloubů, parkinsonismus). Pozor na preskripci léků ovlivňujících bdělost (hypnotika, sedativa) a medikaci potencující posturální hypotenzi (antihypertenziva, diuretika). Nezbytnou součástí prevence pádů je i speciálně zaměřená rehabilitace s aplikací programů zaměřených na posilování svalů dolních končetin, podporu rovnováhy a ohebnosti (5).

Ad 4) Protektory kyčle

Protektory kyčle (hip protectors) jsou vyráběny a používány s cílem snížit pravděpodobnost zlomeniny proximálního femuru v případě pádu na bok. Výsledky dosavadních studií jsou však nejednoznačné v cílovém efektu, příčinou může být snížená compliance pacientů (6).

Farmakologická terapie zahrnuje:

1. Kalcium
2. Vitamin D
3. Estrogeny
4. Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM)
5. Kalcitonin
6. Bisfosfonáty
7. Stroncium ranelát
8. Deriváty parathormonu
9. Denosumab (uveden na trh v České republice od srpna 2011)

Ad 1) Kalcium

Jedná se o základní suplementační preparát, který je nezbytný jak v prevenci, tak v aktivní terapii osteoporózy. V ČR je registrováno mnoho přípravků, které se liší množstvím obsaženého vápníku (250 až 1 000 mg), formou (kalcium karbonát či citrát) a typem přípravku (tablety, šumivé tablety, suspenze rozpustné ve vodě). Časté jsou i kombinované přípravky spolu s vitaminem D. Je třeba si uvědomit, že volíme vždy ten typ preparátu, který pacient toleruje (častý břišní diskomfort či zácpa). Cílové hodnoty pro denní příjem kalcia u postmenopauzální osteoporózy 1 200–1 500 mg dosahujeme často spíše kombinací preparátu kalcia a dietních doporučení příjmu mléčných výrobků (např. 100 g tvrdého sýru obsahuje 830 mg kalcia).

Ad 2) Vitamin D

Druhý nezbytný suplementační preparát, který nutně musí doplňovat terapii kalcie. Doporučované denní dávkování se pohybuje okolo 800–1 600 IU vitaminu D3 (cholecalciferolu) denně. Rozhodující je však dosažení cílové sérové hladiny 25-OH-vitaminu D, která se dle současných doporučení pohybuje v rozmezí 75–80 nmol/l (7). V praxi velmi užitečné se jeví dávkování vitaminu D3 dle sérové hladiny (tabulka 1).

Tabulka 1. Odhadovaná denní dávka vitaminu D3 k dosažení cílové hladiny 80 nmol/l 25-OH-vitaminu D (podle 12)

Hladina 25-OH-vitaminu D v séru (nmol/l)	Denní dávka vitaminu D3
20–40	2 200 IU
40–60	1 800 IU
60–80	1 160 IU
> 80	0 IU

Ad 3) Estrogeny

Mají příznivý vliv na kostní metabolismus včetně ovlivnění rizika zlomenin. Výsledky studie WHI prokázaly snížený výskyt fraktur proximálního femuru (8). Pozor však na užití těchto preparátů u pacientek vyššího věku, kde je třeba pečlivě zvažovat potenciální nežádoucí účinky (NÚ) léčby: žilní tromboembolizmus, hyperplastický účinek na endometrium, zvýšené riziko nádorového onemocnění prsu. Stále proto zůstává primární indikací pro estrogeny spíše prevence rozvoje osteoporózy spojená s potlačením projevů aktivního klimakterického syndromu. Podobná kritéria splňuje i tibolon, selektivní modulátor tkáňové estrogenní a androgenní aktivity (STEAR), který má jistě pozitivní vliv v prevenci fraktur obratlů, ale zvýšený výskyt cévních mozkových příhod brání využití tohoto preparátu u pacientek s prokázanou osteoporózou. Zůstává proto také lékem volby v prevenci osteoporózy (9).

Ad 4) Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM)

Jsou to syntetické látky s estrogenními účinky na kostní tkáň. První SERM využívaný v prevenci a terapii osteoporózy je raloxifen. Opírá se o data studie MORE, kde byl dokumentován pokles rizika zlomenin obratle (10). Nejčastější NÚ jsou návaly horka a zvýšené riziko žilního tromboembolizmu. Raloxifen je určen hlavně pacientkám s již odeznělým aktivním klimakterickým syndromem, tedy ženám v 6.–7. deceniu, nejvíc mohou profitovat nemocné s rizikovými faktory karcinomu prsu. V ČR je raloxifen lékem druhé volby při nesnášenlivosti bisfosfonátů. Ve skupině SERM probíhají klinické studie s dalšími preparáty – bazedoxifen a lasofoxifen.

Ad 5) Kalcitonin

Kalcitonin je jedním z nejstarších léků indikovaných k terapii osteoporózy. Prakticky nejstarší studie v osteologii, PROOF, probíhala právě s kalcitoninem a prokázala snížení relativního rizika zlomeniny obratlového těla ve skupině užívající 200 IU nosního spreje denně (11). V ČR je kalcitonin lékem druhé až třetí volby, chybí důkazy dle EBM o redukci rizika nevertebrálních zlomenin.

Stále však prokazatelně snižuje bolest u pacientů s čerstvou zlomeninou obratle.

Ad 6) Bisfosfonáty

Bisfosfonáty (BP) jsou v současné době nejúčinnějšími léky v terapii primární postmenopauzální osteoporózy. Jsou to účinné inhibitory funkce a přežívání osteoklastů, suprimují úroveň kostní remodelace a v závislosti na typu a účinné dávce zvyšují hodnotu BMD. Rozdíly ve struktuře postranního řetězce, který u moderních bisfosfonátů obsahuje atom dusíku (aminobisfosfonáty), podmiňují různou farmakologickou aktivitu. Biologické chování a účinnost aminobisfosfonátů (pamidronát, alendronát, risedronát, ibandronát, kyselina zoledronová) jsou určeny jednak vlastním antiresorpčním účinkem, spočívajícím v inhibici klíčového enzymu mevalonátové cesty syntézy cholesterolu farnesyl-difosfát syntázy, jednak pevností vazby bisfosfonátu na kostní minerál (13).

Bisfosfonáty mají několik potenciálních NÚ, které však důslednou edukací pacienta dokážeme pomocí režimových opatření eliminovat na minimum. Perorálně užitá bisfosfonáty mohou způsobit erozi sliznice jícnu a žaludku, lék je proto kontraindikován u pacientů s poruchou pasáže jícnem a u nemocných neschopných vertikalizace minimálně 30–60 minut po p.o. užití preparátu. Dále je nevhodný u pacientů s hypokalcemií a je kontraindikován u těžké nedostatečnosti ledvin (glomerulární filtrace pod 30 ml/min). Nejčastější NÚ u perorálních bisfosfonátů bývají dyspepsie, nauzea, zvracení a bolesti břicha. Naproti tomu u intravenózních forem ibandronátu a zoledronátu se vyskytuje při první aplikaci spíše výjimečně tzv. flu-like syndrom – symptomatologie akutní fáze spojená s pyrexii a myalgii. Naštěstí opravdu raritně jsou zatím popisovány případy osteonekrózy čelisti a atypických fraktur diafýzy stehenní kosti u pacientů užívajících bisfosfonáty z osteologické indikace.

Perorální bisfosfonáty jsou v ČR léky první volby, jejich nasazení musí být dokumentováno prokázanou osteoporózou dle DXA nebo typickou osteoporotickou zlomeninou.

Alendronát je na trhu od r. 2001, má perorální formu v podobě tablety obsahující 70 mg účinné látky dávované jedenkrát týdně. Léčba alendronátem snižuje koncentraci markerů kostní remodelace výrazněji než risedronát a vede k poměrně výraznému vzestupu BMD. Doklad o účinnosti alendronátu poskytly četné klinické studie (např. FIT), dokumentující snížení rizika zlomenin obratlových těl o 48 %, symptomatických zlomenin obratlových těl o 45 % a zlomenin proximálního femuru o 53 % po tříleté léčbě (14).

Risedronát má taktéž pouze perorální formu, tablety obsahují 35 mg účinné látky, dává se opět jedenkrát týdně. Jeho ovlivnění markerů kostní remodelace je mírnější než u alendronátu, jeho účinnost na snížení rizika zlomenin je však plně srovnatelná. Také u risedronátu je potvrzena jeho účinnost četnými klinickými studiemi (např. VERT, HIP), dokumentujícími významné snížení výskytu fraktur obratlových těl i nevertebrálních fraktur včetně fraktur proximálního femuru.

Ibandronát existuje na našem trhu ve dvou lékových formách, perorální i intravenózní, parenterální forma je vyhrazena pro pacienty netolerující tabletovou formu. Má vysoký antiresorpční potenciál, při intermitentním měsíčním podávání tablety o síle 150 mg dochází k cyklickému kolísání kostní resorpce. Klinická účinnost je opět dokumentována v řadě studií (např. BONE, MOBILE, DIVA), průkaz snížení rizika fraktur byl prokázán až už přímo v případě fraktur obratlových těl, či dodatečnými analýzami v případě nevertebrálních fraktur. Parenterální preparát obsahuje 3 mg účinné látky, podává se v intervalech po 3 měsících, je vázán na nemožnost požití perorálního léku.

Nejpevnější vazbu na kostní minerál má zoledronát. Existuje pouze v intravenózní formě, obsahuje 5 mg účinné látky, aplikuje se jedenkrát ročně formou krátkodobé infuze. Má opět spolehlivě dokumentovaný efekt na snížení rizika vertebrálních a nevertebrálních fraktur i fraktur proximálního femuru (např. studie HORIZON-PFT). Opět je indikován pro pacienty, kteří netolerují perorální formy bisfosfonátů, má však další spektrum indikací – mimo postmenopauzální osteoporózy může být podán i u glukokortikoidy indukované osteoporózy a u osteoporózy u mužů (stejně jako risedronát).

Kombinace bisfosfonátů s estrogeny nebo raloxifemem může vést k výraznějšímu nárůstu BMD než podávání jednotlivých léků samostatně, nicméně vzhledem k riziku nadměrné suprese kostní remodelace nejsou tyto přístupy běžně doporučovány.

Ad 7) Deriváty parathormonu

Intermitentní aplikace parathormonu 1x denně prokázala anabolické účinky na skelet, naproti v medicíně dobře popsané soustavné expozici parathormonu v případě hyperparatyreózy, u které je naopak popsán výskyt sekundární osteoporózy. V současné době jsou dostupné dva přípravky – aminoterminální fragment lidského parathormonu připravený rekombinantní technologií (rhPTH 1–34), teriparatid, a celá, intaktní molekula lidského parathormonu (hPTH 1–84). Oba jsou aplikovány denně v podkožní injekci obsahující 20 ug (teripa-

ratid), resp. 100 ug (intaktní parathormon) účinné látky speciálním injektorem. Délka terapie těmito preparáty je v současnosti omezena na 24 měsíců, definitivní zahájení terapie těmito léky je vázáno na souhlas indikační komise a je vyhrazeno pouze schváleným osteologickým centrům. Po ukončení léčby deriváty parathormonu je k udržení získaného objemu kostní hmoty vhodné navázat antiresorpční léčbou. Klinická účinnost těchto preparátů je spolehlivě prokázána velkými studiemi, v případě teriparatidu např. studie FPT, v případě intaktního parathormonu např. studie TOP. Oba preparáty prokazatelně snižují riziko vertebrálních fraktur, teriparatid ve studiích snižuje i riziko nevertebrálních fraktur, je indikován i u glukokortikoidy indukované osteoporózy a u osteoporózy u mužů.

Ad 8) Stroncium ranelát

Stroncium ranelát je další z čistě perorálních forem terapie osteoporózy. Existuje ve formě prášku rozpustného ve vodě, dává se jedenkrát denně v síle 2 g, jeho aplikace musí být přísně oddělena od užívání preparátu vápníku a je nevhodnější dvě hodiny po posledním večerním jídle. Má zcela odlišný mechanismus účinku, ve kterém dominuje tzv. uncoupling fenomén – na rozdíl od antikatabolické terapie u něj nedochází k souběžnému útlumu kostní resorpce a formace, ale k „rozpojení“ těchto procesů ve prospěch osteoformace. Jedná se tedy hlavně o osteoanabolický lék, což bylo aktuálně potvrzeno ve výsledcích největší studie s párovými biopsiemi (bylo provedeno 268 párových biopsií, což je největší počet v dosavadních studiích). Byla jasně prokázána role stroncium ranelátu ve prospěch nově tvořené kosti ve srovnání s klasickým antiresorpčním lékem alendronátem (7). Účinnost stroncium ranelátu na snížení rizika fraktur vertebrálních i nevertebrálních, je dokumentována řadou rigorózních klinických studií (např. SOTI, TROPOS), dodatečná analýza prokázala i snížení rizika fraktur proximálního femuru (15, 16). Stroncium ranelát tedy vede především k obnově kosti a nárůstu trámčité i kortikální kosti. Jeho účinek je nezávislý na hladině parathormonu a vitamínu D. V širším klinickém kontextu je významné, že se podařilo prokázat účinek stroncium ranelátu nezávisle na výchozím BMD a kostním obratu. Recentní velká metaanalýza prokázala signifikantní pokles všech klinických fraktur o 31 %, nezávisle na vstupních rizikových faktorech (9). Mezi nejčastější NÚ patří prakticky pouze vzácně lehké dyspeptické potíže typu průjemovitě stolice. V ČR může být použit i jako lék první volby v případě prokázané osteoporotické fraktury v anamnéze pacienta.

Ad 9) Denosumab

Denosumab je první lék v osteologii na bázi biologické terapie. Je to lidská monoklonální protilátka (IgG2) produkovaná technologií rekombinantní DNA. Blokuje vazbu RANK ligandu na cílový receptor, hlavní pozitivní přínos pro terapii osteoporózy spočívá v omezení funkce a přežívání osteoklastů. Denosumab výrazně utlumí úroveň kostní resorpce a následně i kostní novotvorby, přičemž pokles úrovně kostní remodelace i vzestup BMD je výraznější než po aplikaci alendronátu. Studie FREEDOM potvrdila jeho účinnost v redukcí rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin i fraktur proximálního femuru (17). Denosumab byl uveden na trh v ČR v srpnu 2011. Přípravek je v Evropské Unii registrován jako Prolia® injekční roztok pro podkožní aplikaci v předplněné injekční stříkačce (denosumabum 60 mg v 1 ml roztoku). Je podáván zdravotnickým pracovníkem jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců do kůže stehna, břicha či vnější části paže, není určen k autoaplikaci. Jako u všech antiresorpčních léků musí být zajištěn dostatečný přísun vápníku (1 200 mg) a vitamínu D (800 IU) denně. Je registrován v indikaci léčby osteoporózy u žen po menopauze, další indikace (terapie mužů s karcinomem prostaty, kteří jsou vystaveni hormonální ablaci způsobující kostní ztráty) je omezena na individuální jednání s re- vizním lékařem.

Závěr

Současná terapie osteoporózy zahrnuje širokou škálu preparátů na principiálně dvou me-

chanizmech účinku – antikatabolickém či osteoanabolickém. Lékem první volby v ČR zůstávají bisfosfonáty. Je však třeba mít na paměti neustálou edukaci pacientů za účelem zvyšování a udržování compliance a respektování základních preventivních (suplementace kalcie a vitamínem D) i nefarmakologických (stravovací návyky a pohybová aktivita) principů, bez nichž žádná terapie osteoporózy nebude účinná.

Převzato a upraveno z Interní Med. 2010; 12(12): 579–582.

Literatura

1. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–4124.
2. Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Praha: Maxdorf 2009; 21.
3. Cummings SR. LIFT study is discontinued. *BMJ* 2006; 332: 667.
4. Cummings S, San Martin J, McClung M, et al. FREEDOM Trial: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.
5. Dawson-Hughes B. The role of vitamin D in fracture prevention. *IBMS BoneKey* 2005; 2: 6–10.
6. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13–9.
7. Chavassieux P, Brixen K, Zerbin C, et al. Bone formation is significantly greater in women in strontium ranelate than in those on alendronate after 6 and 12 months of treatment: histomorphometric analysis from a large randomized controlled trial. *European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis 2011*, abstract P509.
8. Kanis JA, Oden A, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1033–1046.
9. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-

vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2347–2355

10. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320–323.

11. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, et al. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int* 2006; 17: 20–28.

12. 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.

13. Mazzuoli GF, Passeri M, Gennari C, et al. Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a controlled double-blind clinical study. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 3–8.

14. 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.

15. 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.

16. Rosa J. Současné přístupy k léčbě osteoporózy. *Farmakoterapie* 2010; Suppl.: 75–86.

17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.

18. Sawka AM, Boulos P, Beattie K. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1461–1474.

19. Woolf AD, Åkesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003; 327: 89–95.

MUDr. Petr Hrdý

MEDIEKOS Labor s. r. o.

Osteocentrum

tř. T. Bati 3 910, 760 01 Zlín

hrdy@mediekoslabor.cz
