

Dlouhodobá léčba osteoporózy

MUDr. Martina Skácelová, doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., MUDr. Martin Žurek, Ph.D.

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

Osteoporóza je nejčastějším metabolickým onemocněním skeletu, které vede ke zvýšenému riziku zlomenin. Ve farmakoterapii osteoporózy se používají přípravky snižující kostní resorpci či stimující kostní novotvorbu. V souvislosti s léčbou osteoporózy existuje řada otázek ohledně účinnosti a bezpečnosti zejména dlouhodobé antiresorpční terapie, stejně jako s hodnocením jejího efektu či rizik spojených s ukončením léčby. Bisfosfonáty, potentní inhibitory kostní resorpce při dlouhodobém podávání vedou k nárůstu kostní denzity v oblasti bederní páteře a proximálního femuru a snižují riziko vzniku osteoporotických fraktur. Přerušení terapie bisfosfonáty vede k postupnému nárůstu kostní resorpce a poklesu kostní denzity, riziko zlomenin však zůstává minimálně v průběhu prvního roku po vysazení snížené, zejména u dobře spolupracujících pacientek. Přerušení dlouhodobé terapie by mělo být zvažováno individuálně podle hodnocení rizika zlomeniny a po zhodnocení všech případných rizik a prospěchu pro pacienta.

Klíčová slova: osteoporóza, BMD, vertebrální fraktury, nevertebrální fraktury, bisfosfonáty, raloxifen, stroncium ranelát.

Long term therapy of osteoporosis

Osteoporosis is the most common metabolic bone disease which leads to an increased risk of fractures. Products used in therapy reduce bone resorption or stimulate bone formation. There are many unanswered questions in the treatment of osteoporosis regarding the efficacy and safety of long-term therapy, as well as an assessment of its effects or risks associated with the discontinuation of treatment. Bisphosphonates are potent inhibitors of the bone resorption, their prolonged use increases bone mineral density in the lumbar spine and hip and reduces the risk of osteoporotic fractures. Discontinuation of bisphosphonates increases the bone resorption and decreased bone mineral density, the risk of fractures is in the first year after discontinuation reduced, especially at high compliant patients. Discontinuation of long-term therapy should be individually considered according to the fracture risk assessment and after the evaluation of potential risks and benefits for the patient.

Key words: osteoporosis, BMD, vertebral fractures, non-vertebral fractures, bisphosphonates, raloxifen, strontium ranelate.

Interní Med. 2010; 12(10): 470–478

Úvod

Osteoporóza je nejčastější metabolické onemocnění skeletu charakterizované snížením mechanické odolnosti kosti s predispozicí jedince ke zvýšenému riziku zlomenin. Jedná se o chronické onemocnění masového výskytu, někdy také nazývané „epidemií třetího tisíciletí“. Postihuje 7–8 % obyvatel, osteoporotická zlomenina hrozí každé 3. ženě a každému 6. muži ve věku nad 50 let, až 20 % pacientů na následky osteoporotických zlomenin umírá a 30 % se stává nesoběstačnými. Osteoporóza se tak stává významným zdravotním i sociálním problémem. Léčba osteoporózy a osteoporotických fraktur představuje navíc i nemalou ekonomickou zátěž společnosti. U řady léků byla prokázána účinnost ve snižování rizika vertebrálních i periferních fraktur u žen s postmenopauzální osteoporózou. Většina léků byla podrobně studována ve 3–5letých randomizovaných, dvojité slepých a placebem kontrolovaných klinických studiích většinou u starších žen (nad 65 let věku) s vyšším rizikem zlomeniny. Klesající používání hormonální substituce u postmenopauzálních žen v odpovědi na některá varovná data z klinických studií (1, 2) však vede ke zvýšenému používání

antiresorpčních léků i v mladší populaci časně postmenopauzálních žen. Stále častěji jsou tak nemocné i jejich lékaři konfrontováni s otázkou potřeby, účinnosti a bezpečnosti dlouhodobé antiporotické terapie.

Základní skupinu léků pro terapii osteoporózy a dalších závažných kostních chorob (Pagetova choroba, kostní metastázy nádorů, kostní postižení u mnohočetného myelomu) představují **bisfosfonáty**. Jedná se o analoga pyrofosfátu (P-O-P), která se používají v léčbě chorob spojených se zvýšenou kostní resorpcí a z ní vyplývající ztrátou kostní hmoty. Všechny preparáty mají podobné vlastnosti zejména z hlediska farmakokinetiky. Inhibují kostní resorpci prostřednictvím svého účinku na osteoklasty a jejich prekurzory. Pevně se váží na kostní hydroxyapatit pomocí chemické struktury zvané pro její vysokou afinitu k hydroxyapatitu „kostní háček“ a v kostech se dlouhodobě akumulují. Na základě molekulárního mechanismu působení a chemické struktury lze bisfosfonáty dělit do dvou skupin: aminobisfosfonáty obsahující v molekule dusík a bisfosfonáty neobsahující dusík.

Alendronát je účinným lékem v terapii i prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen

a rovněž tak i osteoporózy u mužů. Výsledky randomizovaných klinických studií prokázaly jeho účinnost na zvýšení kostní denzity a snížení rizika osteoporotických fraktur (3–8). Jednou z největších studií byla FIT (Fracture Intervention Trial) studie, která srovnávala účinnost denního podávání alendronátu ve srovnání s placebem. Ve větvi sledující riziko vertebrálních zlomenin u 2027 žen se vstupní nízkou denzitou v oblasti krčku femuru (T sc. < -2,1) a alespoň jednou vertebrální frakturou terapie alendronátem zvýšila BMD v oblasti krčku o 4,1 % a v oblasti L páteře o 6,1 % a redukovala riziko vertebrální zlomeniny o 50 %, riziko zlomeniny kyčle a zápěstí pak o 30 % (7). Ve větvi sledující klinické zlomeniny bylo zahrnuto 4432 žen s nízkou denzitou v oblasti krčku femuru (T sc. < -1,6) a žádnou vertebrální zlomeninou v době zařazení do studie (9). Terapie alendronátem zvýšila BMD a snížila riziko vertebrálních zlomenin o 44 %, ale signifikantně nesnížila riziko zlomeniny v oblasti kyčle, zápěstí a celkové riziko klinických zlomenin. Alendronát je velmi dobře tolerován a prokazuje účinnost i v průběhu více než desetileté léčby (10). V extenzi studie na 247 postmenopauzálních ženách alendronát kontinuálně

zvyšoval BMD po celou dobu podávání, přičemž celkové desetileté zvýšení denzity v oblasti bederní páteře bylo 13,7 a 9,3 % pro denní dávku 10 a 5 mg, přičemž největší vzestup BMD byl pozorován v průběhu prvních pěti let studie. Sledování rizika zlomenin nebylo primárním cílem této studie. Bezpečnost a tolerabilita léčby byla podobná jako u placeba. V dnešní době neexistuje jednoznačný konsenzus ohledně délky trvání léčby alendronátem. Bylo prokázáno, že u žen, které ukončily po pěti letech užívání léčbu, zůstával minimálně dalších pět let pozitivní vliv na BMD a fraktury. Toto je možno ilustrovat výsledky dlouhodobé extenze studie FIT – FLEX (Fracture Intervention Trial Long-term Extension) na 1099 postmenopauzálních ženách, které před zařazením užívaly 5 let aledronát v rámci FIT studie. Po ukončení této studie byly tyto ženy randomizovány k další pětileté léčbě nebo užívání placeba. Sledován byl vliv na BMD, markery kostního obratu a riziko zlomenin. U žen, které byly z účinné terapie převedeny na placebo, byl patrný pokles BMD o -2,4 % v oblasti proximálního femuru a o -3,7 % na bederní páteři, ale i po vysazení léčby bylo průměrné BMD vyšší než vstupní hodnoty před 10 lety. Rovněž tak bylo pozorováno zvýšení markerů kostního obratu, ale v hodnotách nižších než před 10 lety při zařazení do studie. Ve srovnání s alendronátovou větví nebyl počet nevertebrálních fraktur (19 a 18,9 %) signifikantně rozdílný.

Obecně lze tedy shrnout, že vysazení terapie alendronátem po pěti letech sice vede k poklesu BMD a zvýšení markerů kostního obratu, ale ne k signifikantně vyššímu riziku fraktury, a proto může být u některých pacientek doporučeno přerušení léčby zejména tam, kde se hodnoty kostní denzity dostaly opět spíše do osteopenických za předpokladu velmi dobré compliance s léčebným režimem. To se však netýká žen ve vysokém riziku osteoporotické zlomeniny, u kterých je možno pokračovat v terapii i po dobu 10 let.

Risedronát je bisfosfonát 3. generace, který pozitivně ovlivňuje BMD, redukuje riziko zlomenin a je dobře tolerován u žen s postmenopauzální osteoporózou (11, 12), jak potvrzují výsledky VERT studie (Vertebral Efficacy with Risedronate) na 2458 postmenopauzálních ženách s osteoporózou, které užívaly 5 mg/den risedronátu nebo placebo po dobu 3 let. Kostní denzita v oblasti bederní páteře se zvýšila o 5,4 %, v oblasti krčku femuru o 1,6 % a v oblasti trochanteru o 3,3 % u žen užívajících risedronát, naproti tomu v placebové skupině byla změna BMD 1,1, -1,2 a -0,7 %. Riziko vertebrálních zlo-

menin bylo při užívání risedronátu redukováno o 41 % a riziko nevertebrálních zlomenin o 39 %. Počet nových fraktur po 3leté léčbě byl pro vertebrální zlomeniny 11 % u léčených pacientek a 16 % u placeba, pro nevertebrální zlomeniny pak 5 a 8 %. Ve dvouleté extenzi na 265 pacientech byl vliv na vertebrální zlomeniny a denzitu kosti podobný (13). Podobná data prokázala i další tříletá randomizovaná studie, přičemž vliv na snížení rizika vertebrálních fraktur byl patrný již v prvním roce léčby (13). Risedronát byl při dlouhodobém podávání účinný a dobře tolerován po dobu více než sedmi let léčby, jak ilustrují výsledky studie na 164 ženách, u kterých BMD vzrůstalo po celou dobu léčby bez poklesu redukce rizika zlomeniny (14). Pokud je risedronát vysazen, jeho efekt na BMD a markery kostního obratu částečně nebo kompletně klesá v průběhu jednoho roku po vysazení, což prokazují výsledky extenze studie VERT (15, 16). Ženy po ukončení studie pokračovaly v užívání kalcia a vitaminu D a byly znovu vyšetřeny po roce od vysazení terapie. BMD na L páteři a krčku femuru se snížilo (o 0,83 resp. 1,23 %) u skupiny, která přerušila léčbu risedronátem, nicméně průměrná hodnota byla stále vyšší než hodnoty vstupní či hodnoty u placebové skupiny. Markery kostního obratu se během roku vrátily k výchozím hodnotám a byly stejné jako u placebové skupiny. Incidence nové vertebrální zlomeniny u pacientek předtím užívajících risedronát byla nižší (6,5 vs. 11,6 %).

Ibandronát je bisfosfonát 3. generace, který byl sledován v celé řadě velkých studií v nejrozličnějších dávkovacích režimech, přičemž bylo prokázáno, že jeho účinnost závisí spíše na celkové perorální či intravenózní dávce než na režimu podávání (23). Studie BONE (Ibandronate Osteoporosis Trial in North America and Europe) na 2946 postmenopauzálních ženách srovnávala efekt denního podávání 2,5 mg ibandronátu nebo intermitentního podávání (20 mg obden – celkem 12 dávek s následnou přestávkou a opakováním po třech měsících) ve srovnání s placebem. Oba dávkovací režimy měly srovnatelný efekt na vzestup kostní denzity a redukcii rizika vertebrálních zlomenin oproti placebu. Po třech letech léčby se při denním podávání 2,5 mg ibandronátu BMD zvýšilo o 6,5 % na bederní páteři a o 3,4 % v oblasti proximálního femuru, ve skupině s intermitentním dávkovacím režimem pak o 5,7 % a 2,9 %. Relativní riziko zlomeniny obrátile se ve skupině užívající ibandronát denně snížilo o 62 %, ve skupině s intermitentním dávkováním pak o 50 %. Snížení rizika nevertebrálních zlomenin nebylo

statisticky významné. Studie MOBILE (Monthly ibandronate in ladies) srovnávala efekt léčby dávkou 100 nebo 150 mg měsíčně, přičemž došlo k nárůstu BMD a dávka 150 mg jedenkrát měsíčně prokázala ve srovnání s denní dávkou 2,5 mg signifikantní nárůst BMD v oblasti bederní páteře po roce léčby (4,9 vs. 3,9 %). Studie DIVA (Dosing Intravenous Administration) pak prokázala významně vyšší nárůst BMD při intermitentní intravenózní aplikaci ibandronátu ve srovnání s denním podáváním (17–22).

Kyselina zoledronová je bisfosfonát 3. generace s nejsilnější afinitou ke kostnímu minerálu a nejsilnějším účinkem na enzymatickou složku. Má prokázanou účinnost při léčbě hyperkalcemie, prevenci i léčbě metastatického onemocnění skeletu a Pagetovy choroby (23). Rovněž tak prokázala svou účinnost v léčbě osteoporózy, kdy z výsledků studií vyplývá fakt, že dávka zoledronátu podaná jedenkrát ročně má stejný vliv na zvýšení BMD jako nižší dávky podávané frekventněji. Dvojitě zaslepená tříletá studie HORIZON PFT srovnávala aplikaci 5 mg zoledronátu v infuzi 1x ročně s aplikací placeba. Podávání kyseliny zoledronové v ročních intervalech vedlo v průběhu 3 let k redukcii rizika vertebrálních zlomenin o 70 % a rizika zlomenin kyčle o 41 % ve srovnání s placebem. Rovněž tak bylo podávání zoledronátu spojeno se signifikantním vzestupem BMD v kyčli o 6,02 % a v oblasti bederní páteře o 6,71 % ve srovnání s placebem (24–28).

Kromě bisfosfonátů jsou v terapii osteoporózy užívány další skupiny preparátů, které mají antiresorpční či osteoanabolický efekt na kost.

Hormonální substituční terapie

Výsledky randomizovaných, placebem kontrolovaných studií potvrdily, že podávání hormonální substituční terapie vede ke zvýšení kostní denzity a snížení rizika fraktury. Podávání HRT postmenopauzálním ženám je účinnou prevencí úbytku kostní hmoty, vykazuje podstatně vyšší účinnost ve srovnání s podáváním kalcia či placeba, jak prokazují výsledky studie na 120 postmenopauzálních ženách s nízkou kostní denzitou, které kromě pravidelného cvičení užívaly placebo, kalcium nebo estrogenní terapii. Ačkoliv suplementace kalcia redukovala ve srovnání s placebem úbytek BMD v oblasti distálního předloktí, terapie estrogeny byla podstatně účinnější. Studie WHI prokázala vliv podávání hormonální substituční terapie na snížení rizika zlomenin femuru, vertebrálních zlomenin i ostatních osteoporotických zlomenin. Těchto výsledků bylo dosaženo jak při podávání kom-

binované hormonální terapie (estrogen – progestin), tak i při podávání samotných estrogenů. Uživatelky hormonální substituční terapie mají signifikantně nižší riziko zlomeniny než ženy neléčené. Tento efekt byl prokázán u všech typů HRT bez závislosti na formě podání (perorální, transdermální) či na dávkování (cyklické, kontinuální) (29).

Raloxifen je selektivní modulátor estrogeních receptorů, který má schopnost inhibovat osteoklasty. Působí vazbou na estrogenní receptory a má stejně jako estrogeny vliv na produkci růstových faktorů a cytokinů, které regulují osteoklastogenezi a aktivitu osteoklastů. Rovněž tak má i „estrogení vliv“ na kardiovaskulární systém, a naopak na tkáň prsu a endometria působí jako estrogení antagonist. Raloxifen prokázal účinnost na prevenci postmenopauzálního úbytku kostní hmoty a vertebrálních zlomenin v průběhu 3leté dvojité slepé studie MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) na 7700 postmenopauzálních ženách s osteoporózou, kdy nárůst BMD po 3 letech byl 2,1 % na páteři a 2,6 % na femuru. Zároveň byl prokázán signifikantní pokles osteokalcinu u placebové skupiny (26,3 vs. 8,6 %) a močového NTX (34 vs.

8,1 %). Při prodloužení léčby o další rok se nadále snižovalo riziko vertebrálních fraktur (30) o 39 %, naopak nebyl prokázán efekt na snížení rizika nevertebrálních zlomenin. BMD se po 4 letech léčby zvýšilo o 2,6 % na páteři a o 2,1 % na femuru, přičemž změny BMD byly signifikantní v prvních 3 letech léčby, ne však ve čtvrtém roce. Studie CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) pak byla 3letá dvojité slepá extenze studie MORE, průměrný čas od ukončení předchozí studie do zahájení pokračování v terapii byl 10,6 měsíce. Ve studii bylo zařazeno celkem 4011 žen, přičemž primárním cílem bylo sledování dlouhodobého rizika karcinomu prsu (31), účinky na skelet byly hodnoceny v rámci nežádoucích příhod. Z těchto důvodů nejsou dostupná data stran rizika vertebrálních zlomenin. Po 7 letech léčby bylo BMD vyšší u skupiny léčené než u placebové, o 2,2 % na páteři a 3 % na femuru. Incidence nevertebrálních zlomenin nebyla signifikantně rozdílná mezi jednotlivými skupinami, signifikantní rozdíl byl patrný pouze u žen se vstupně přítomnou těžkou osteoporózou s frakturami. Vysazení raloxifenu po 5 letech pak bylo následováno signifikantním poklesem BMD (-2,4 %) v průběhu prvního roku.

Data ohledně změny rizika fraktury po vysazení nejsou dostupná (32).

Tibolon je syntetická steroidní molekula významně ovlivňující aktivitu estrogenových, progesteronových či androgenových receptorů, a to přímo i nepřímo – prostřednictvím svých vlastních metabolitů. Jedná se o zástupce látek s tkáňově selektivním účinkem – STEARs (selective tissue estrogenic activity regulators). Selektivně estrogeně působí na kardiovaskulární systém, kostní tkáň, vaginální sliznici a klimakterické příznaky, ale nepůsobí tam, kde je estrogení účinek nežádoucí, na prs a endometrium. Příznivě ovlivňuje většinu symptomů estrogeního deficitu včetně omezení úbytku kostní hmoty u žen v období po menopauze. U časně postmenopauzálních žen bez osteoporózy vedlo dvouleté užívání tibolonu 2,5 mg denně ke zvýšení kostní denzity v oblasti L páteře o 3 % ve srovnání s placebem, u starších pacientek s osteoporózou bylo pozorováno 5–12 % navýšení hodnot BMD v oblasti bederní páteře. Ve studii LIFT, která sledovala vliv tibolonu na incidenci osteoporotických fraktur, bylo prokázáno snížení absolutního rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin, tato studie však byla

předčasně ukončena pro zvýšené riziko cévních mozkových příhod (33–35).

Kalcitonin je lék dlouhodobě používaný pro svůj antiresorpční účinek v terapii osteoporózy. Největší provedenou studií s lososím kalcitoninem byla pětiletá studie na 1255 ženách s Tsc. na bederní páteři < -2 a alespoň jednou vertebrální zlomeninou, které byly randomizovány k užívání placebo, 100, 200 nebo 400 IU kalcitoninu. Byl zjištěn malý vzestup BMD v oblasti páteře (od 1 do 1,5 %) ve všech skupinách, signifikantní snížení rizika vertebrální zlomeniny bylo prokázáno pouze ve skupině užívající 200 IU kalcitoninu denně, signifikantní snížení rizika nevertebrální zlomeniny oproti placebo pak pouze u skupiny užívající 100 IU kalcitoninu denně. Výsledky provedených studií neprokazují dlouhodobou účinnost kalcitoninu v terapii osteoporózy, léčba kalcitoninem má podstatně horší výsledky než terapie bisfosfonáty, jak dokazují například výsledky placebem kontrolované studie srovnávající 12měsíční podávání 200 IU kalcitoninu s podáváním alendronátu v dávce 10 mg denně, kdy ve skupině léčené alendronátem došlo k signifikantně vyššímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femuru. Kalcitonin má ale výrazný krátkodobý efekt na bolest u pacientů s recentně vzniklou osteoporotickou zlomeninou. Studie na 56 pacientkách s neúrazovou vertebrální zlomeninou, která srovnávala placebo s denním intramuskulárním podáváním 100 IU kalcitoninu po dobu dvou týdnů, prokázala významné snížení bolesti a snížení dávek užívaných analgetik již od 4. dne léčby kalcitoninem. Podobné výsledky byly prokázány i v malých studiích s nazálním kalcitoninem. Na základě těchto poznatků se užití kalcitoninu jako léku první linie v terapii osteoporózy obecně nedoporučuje, naopak je vhodné krátkodobé podání u pacientů s výraznou bolestí rezultující z osteoporotické zlomeniny, u kterých lze s výhodou využít synergického efektu s preparáty inhibujícími kostní resorpci (36–38).

Stroncium ranelát je preparát inhibující kostní resorpci a zároveň zvyšující kostní formaci, který prokázal svou dlouhodobou účinnost v léčbě osteoporózy v placebem kontrolovaných studiích. V pětileté placebem kontrolované studii TROPOS na 5 091 postmenopauzálních ženách, které denně užívaly 2 g stroncium ranelátu nebo placebo a byly suplementovány kalcie a vitamínem D, bylo relativní riziko nevertebrálních zlomenin po pětileté léčbě sníženo o 15 % oproti placebové skupině. Zároveň došlo i k 24 % redukci zlomenin obratlů. Tato data potvrzují účinnost dlouhodobé léčby stroncium ranelátem, což

bylo potvrzeno i v další randomizované dvojité slepé studii SOTI, která byla zaměřena na potvrzení účinnosti a snášenlivosti terapie stroncium ranelátem. Do studie bylo zařazeno celkem 1 659 žen, které užívaly buď 2 g stroncía či placebo a zároveň suplementaci kalcia a vitamínu D. Všechny pacientky měly anamnézu prodělané vertebrální zlomeniny a T sc. < -2,4. Po 3leté léčbě došlo u žen léčených stroncium ranelátem k 41 % poklesu rizika vertebrální zlomeniny, novou zlomeninu utrpělo 28,4 % patientek v placebové skupině a 17,7 % ve skupině léčené. Ve skupině léčené byl rovněž zaznamenán nárůst BMD, a to o 8,1 % v oblasti bederní páteře, 8,3 % v oblasti krčku femuru a 9,8 % v oblasti kyčle. Po čtvrtém roce léčby pak došlo k další redukci počtu nových zlomenin obratlů (39–41) a dlouhodobá účinnost stroncium ranelátu na redukci počtu vertebrálních a nonvertebrálních fraktur a fraktur krčku femuru byla prokázána i po pěti letech léčby (40). Stroncium ranelát si svůj kontinuální pozitivní efekt na kostní densitu bederní páteře a proximálního femuru zachovává i po osmi letech používání.

Osteoanabolická léčba deriváty parathormonu

PTH 1–34 (teriparatid, Forsteo) a PTH 1–84 (Preotact) jsou poměrně novou skupinou antiosteoporotických léků. Tyto léky na rozdíl od antiresorpční terapie stimulují kostní novotvorbu a aktivují kostní remodelaci. Při intermitentním subkutánním podáváním signifikantně zvyšují kostní resorpci a snižují riziko zlomenin.

Teriparatid – základní studií, která potvrdila účinnost teriparatidu ve srovnání s placebem, byla Fracture Prevention Trial, která zahrnovala 1637 postmenopauzálních žen s předchozí zlomeninou obratle, které byly randomizovány k užívání PTH (20 nebo 40 mcg/den subkutánně) nebo placebo (10). Po 18měsíční terapii ve skupině léčené 20 mcg 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 mcg 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 mcg denně) a pro nevertebrální zlomeniny 0,46 a 0,47. Prodloužení léčby na 24 měsíců vedlo k dalšímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře i krčku femuru. Rovněž tak výsledky studie srovnávající účinnost terapie 1–34 PTH v dávce 20 mcg denně s alendronátem v dávce 10 mg denně prokázaly vyšší účinnost teriparatidu. Vliv 1–34 PTH na zvýšení BMD a snížení rizika osteo-

porotických 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 mcg denně nebo alendronát v dávce 10 mg denně. 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. Nebyl pozorován signifikantní rozdíl v incidenci nevertebrálních zlomenin v obou skupinách. Hlavními nežádoucími účinky léčby 1–34 PTH byla nauzea, bolesti hlavy a hyperkalcémie, které se častěji vyskytly u patientek užívajících vyšší dávku (42–48).

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 mcg 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. Hlavními nežádoucími účinky léčby byla hyperkalcémie, hyperkalciurie, nauzea a bolest hlavy (47).

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 1.

Denosumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti RANKL, která ve studiích prokázala

Tabulka 1. Indikační kritéria pro osteoanabolickou léčbu

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

Tabulka 2. Doporučené denní dávky kalcia

Věk	Doporučený příjem
Kojenci	
(do 6 měsíců)	210 mg/d
(6–12 m)	270 mg/d
Batolata (1–3 roky)	500 mg/d
Starší děti (4–8 let)	800 mg/d
Dospívající (9–18)	1 300 mg/d
Muži a ženy (19–50)	1 000 mg/d
Muži a ženy (51 a více)	1 200–1 500 mg/d

Tabulka 3. Všeobecná bezpečnost dlouhodobé antiresorpční terapie osteoporózy

Lék	Bezpečnost
HRT	Riziko TEN Riziko AT Ca prsu
Raloxifen	Riziko TEN
Kalcitonin	Vzácná přecitlivělost
Alendronát	GIT
Risedronát	GIT
Ibandronát	GIT/0 Reakce akutní fáze
Zoledronát	Reakce akutní fáze Fibrilace síní?
Stroncium ranelát	GIT ? Riziko TEN?

účinnost na zvýšení kostní denzity u postmenopauzálních žen (odkazy). Studie FREEDOM na 7 868 postmenopauzálních ženách ve věku 60–90 let, které byly randomizovány k užívání subkutánního denosumabu (60 mg 1x za 6 měsíců) nebo placebo, prokázala po třech letech 9,2% zvýšení BMD v oblasti L páteře ve skupině léčené denosumabem a 4% zvýšení BMD v oblasti proximálního femuru. Denosumab rovněž signifikantně redukoval incidenci nových vertebrálních zlomenin oproti placebo (2,3 vs. 7,2%), zlomenin krčku femuru (0,7 vs. 1,2%) a nevertebrálních zlomenin (6,0 vs. 8,5%). Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studiích porovnávajících efekt denosumabu s alendronátem (49–53).

Esenciální součástí terapie osteoporózy je **suplementace kalcia a vitaminu D**. Dostatečný přívod kalcia je nezbytně nutným předpokladem léčby osteoporózy. Vápník je základním stavebním kamenem zdravé kosti, jeho dostatečný příjem je nezbytný pro fyziologii kostního metabolismu a minerální rovnováhu organismu, a to bez ohledu na zdravotní stav a stáří pacienta. Jeho nedostatek vyvolává sekundární hyperparatyreózu, která zvýšením sekrece PTH vede k mobilizaci kalcia kostí a současně i ke zvýšení vstřebatelnosti kalcia ze zažívacího traktu, tento efekt je ale výraznější u mladších věkových skupin. Žádná léčba osteoporózy ne-

může být účinná bez zajištění dostatečného příjmu kalcia potravou, případně formou vápníkových preparátů. Doporučený denní příjem kalcia shrnuje tabulka 2. Nedostatek vitaminu D je u postmenopauzálních žen poměrně častý a normalizace jeho statutu je někdy velmi obtížná. Místo aktivních metabolitů vitaminu D lze spatřovat zejména v léčbě starších nemocných se sníženou svalovou silou a zhoršenou koordinací, se zvýšeným rizikem pádu a s přítomností i subklinicky vyjádřené renální nedostatečnosti. Významnou složkou léčby vitaminem D je i jeho pleiotropní účinek na řadu tkání a význam v prevenci mnoha dalších chorob (54).

Bezpečnost dlouhodobé terapie osteoporózy bisfosfonáty. I dlouhodobá léčba osteoporózy je všeobecně dobře tolerovaná. Incidence závažných vedlejších účinků léčby se s časem podání nezvyšuje. Z extenzí klinických studií s bisfosfonáty vyplývá, že incidence gastrointestinálních vedlejších účinků či dalších reakcí je podobná placebové skupině. Nežádoucí účinky ostatních léků užívaných v terapii osteoporózy jsou pro větší přehlednost shrnuty v tabulce 3. Důležitým údajem je bezpečnost dlouhodobé terapie bisfosfonáty pro kost. Farmakokinetika bisfosfonátů po vazbě na hydroxyapatit je charakterizovaná velmi dlouhým poločasem, který se mezi jednotlivými preparáty liší. Ve zvířecích modelech je inhibice osteoresorpce indukovaná bisfosfonáty spojena s nárůstem kostní mineralizace normálními krystaly, ale v případě psů, kteří dostávali farmakologické dávky alendronátu, zachytily histologické studie vyšší incidenci mikrofraktur v oblasti žeber. Léčba alendronátem vedla k zvýšené pevnosti v důsledku zlepšené mineralizace také ve skupině 231 žen s osteoporózou léčených po 2–3 roky. Trabekulární architektura zůstává také normální při roční terapii risedronátem u postmenopauzálních žen s osteopenií. Párové biopsie v oblasti kyčelní kosti byly prováděny také u 19 nemocných ve studii VERTNA a prokázaly zvýšenou mineralizaci kosti jak po třech, tak po pěti letech terapie risedronátem bez zvýšené incidence mikrofraktur. Incidence mikrofraktur byla nízká a nelišila se od kontrol rovněž ve studii u 50 žen léčených perorálním alendronátem, risedronátem či intravenózním pamidronátem. Vztah mezi mikrofrakturami a klinickými zlomeninami je nejasný. V ojedinělých kazuistických sděleních byl rovněž popsán vznik atypické subtrochanterické zlomeniny kosti stehenní u pacientů, kteří dlouhodobě užívali bisfosfonáty. Zlomeniny vznikají spontánně nebo jsou následkem mírného traumatu a jejich typickou lokalitou je proximální nebo střední

diafýza femuru. Jsou transverzní nebo šikmé a vykazují opožděné hojení. Osteonekróza čelisti komplikující dlouhodobou terapii bisfosfonáty se vyskytuje v naprosté většině případů při vysokodávkované intravenózně podávané terapii bisfosfonáty v léčbě kostního metastatického postižení či u mnohočetného myelomu. V pětileté studii s intravenózní zoledronovou kyselinou v léčbě postmenopauzální osteoporózy zaznamenána nebyla. Rozsáhlá populační analýza publikovaná v roce 2007 hodnotící frekvenci osteonekrózy u nemocných léčených bisfosfonáty nachází tuto komplikaci v 72 % ve spojitosti s malignitou a v 73 % s extrakcí zubu. Frekvence osteonekrózy čelisti u nemocných léčených pro postmenopauzální osteoporózu byla jeden případ na 2260 až 8470 (0,01–0,04%) léčených pacientů. Po extrakci zubu se frekvence zvyšuje na jeden případ na 296 až 1130 léčených nemocných (0,09–0,34%). Na základě těchto dat se doporučuje provést sanaci chrupu před počátkem každé dlouhodobé terapie bisfosfonáty k minimalizaci potřeby provádění extrakcí v průběhu léčby (55–59). Rovněž tak ve studiích s denosumabem byl zaznamenán výskyt osteonekrózy čelisti. Ve většině případů se jednalo o pacienty s maligním onemocněním, kteří byli v rámci klinického hodnocení léčení denosumabem v dávce 120 mg podávané 1x měsíčně. U pacientek s postmenopauzální osteoporózou byl výskyt osteonekrózy čelisti při terapii denosumabem vzácný.

Bezpečnost HRT. Národní regulační úřady pro léčivé přípravky v celé Evropě informují lékaře o tom, že konvenční estrogenová a kombinovaná estrogen-progestinová HRT by neměla být první volbou při terapii či prevenci osteoporózy. Pro léčbu klimakterického syndromu je prospěšná krátkodobá terapie co nejmenší účinnou dávkou estrogenu. Při delší terapii estrogenu či kombinovanou HRT se negativním způsobem obrací poměr benefitu a rizika. Především studie WHI (Women’s Health Initiative) a MWS (Million Women Study) ukazují, že HRT přináší s délkou léčby rostoucí riziko nádorů prsu, endometria a pravděpodobně i vaječníků. Zvýšení rizika nádorů prsu je významně vyšší pro kombinovanou HRT než pro pouhou estrogenovou HRT. Riziko nádorů prsu se snižuje po ukončení používání HRT a po pěti letech od vysazení se vrací na stejnou úroveň jako u žen, které HRT nikdy neužívaly. Rovněž se prokázalo, že HRT nemá žádný protektivní účinek na kardiovaskulární choroby, dokonce je patrné zvýšení rizika infarktu myokardu a žilní tromboembolie (zvláště v prvním roce používání) a také zvýšení rizika cévních mozkových příhod (1, 60).

Závěr

Jak dokazují výsledky studií, dlouhodobá léčba osteoporózy má vliv jak na vzestup BMD, tak i na snížení rizika vertebrálních a nevertebrálních fraktur a nese s sebou minimální riziko nežádoucích příhod ve srovnání s placebem. Základním lékem užívaným v terapii osteoporózy jsou bisfosfonáty. Jejich toxicita je poměrně nízká, kontraindikovány jsou u gravidních žen, dále pak u pacientů s hypokalcemií a osteomalácií a u pacientů s renální insuficiencí. Perorální formy bisfosfonátů by neměli užívat pacienti s onemocněním jícnu a pacienti ležící, kteří nejsou schopni se posadit nebo vstát z lůžka. U pacientů léčených intravenózními bisfosfonáty se mohou přechodně objevit příznaky akutní fáze zánětu, jako jsou horečka, myalgie a artralgie; tyto obvykle trvají 24 až 72 hodin. Častější jsou po první aplikaci léku, u intravenózní kyseliny zoledronové se vyskytnou v různé intenzitě až u 1/3 pacientů, v případě léčby intravenózním ibadronátem postihují cca 1/10 pacientů, jejich výskyt se při dalších aplikacích snižuje. Vzácně se tato reakce může projevit i při zahájení léčby perorálními bisfosfonáty. Jedná se o idiosynkratickou reakci, která je odrazem aktivace $\gamma\delta$ T buněk. Tato reakce většinou spontánně ustoupí, je možno ji zmírnit podáním paracetamolu. Mírná reakce není kontraindikací k další terapii bisfosfonáty, těžší reakce jsou často příčinou odmítnutí další terapie pacientem. Na základě výše uvedených dat lze tedy doporučit terapii HRT u postmenopauzálních pacientek ve vysokém riziku osteoporózy, u časné postmenopauzálních žen s denzitometricky prokázanou osteoporózou pak zahájit terapii raloxifenem či tibolone, nejsou-li kontraindikace této léčby, v opačném případě zahájit terapii bisfosfonátem. U starších pacientek a u mužů je první volbou zahájení terapie bisfosfonátem, jsou-li přítomny kontraindikace k podávání této terapie, pak je lékem volby stroncium ranelát. U pacientů s těžkou osteoporózou zvážit možnost nasazení osteoanabolické terapie deriváty parathormonu, či terapii denosumabem. Kalcitonin není vhodný k dlouhodobé terapii osteoporózy, lze jej však s úspěchem užít v léčbě pacientů s výrazným vertebrálním algickým syndromem rezultujícím z čerstvé osteoporotické zlomeniny. V současné době vyvstává otázka, jak dlouho léčit pacienty s osteoporózou. Bisfosfonáty (aledronát i risedronát) mají data o dlouhodobé účinnosti (10 a 7 let), zdá se, že vysazení terapie po 5 letech („a drug holiday“) by mohlo být u některých pacientek možné, přičemž délka vysazení se může pohybovat od 1 do 5 let. Neexistují však jasná doporučení, kdy terapii znovu nasadit, zde je

možno řídit se poklesem BMD při pravidelných měřeních či zvýšením markerů kostního obrátu. U pacientů ve vysokém riziku (předchozí zlomeniny, pády, věk...) se vysazení terapie obecně nedoporučuje. Obdobně i stroncium ranelát má data o dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti léčby, i zde by mohlo být u pacientů v nízkém riziku osteoporotické fraktury možno lék přechodně vysadit při dosažení vzestupu BMD do osteopenických hodnot.

Literatura

1. National Institutes of Health (2003). Women's Health Initiative. Available online: <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/>.
2. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. JAMA 2002; 288: 366–368.
3. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333: 1437.
4. Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1399.
5. Chesnut CH, 3rd, McClung MR, Ensrud, KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med 1995; 99: 144.
6. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Med 1996; 101: 488.
7. Black DM, Cummings SR, Karf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348: 1535.
8. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analyses of the therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23: 508.
9. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280: 2077.
10. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350: 1189.
11. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analysis of risendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23: 517.
12. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. Osteoporos Int 2002; 13: 501.
13. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000; 11: 83.
14. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75: 462.
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.
16. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. Osteoporos Int 2008; 19: 365.
17. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. Curr Med Res Opin 2005; 21: 391.
18. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006; 65: 654.
19. 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.
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.
21. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. Curr Med Res Opin 2008; 24: 237.
22. 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.
23. Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. Praha Galén 2009.
24. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002; 346: 653.
25. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809.
26. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. N Engl J Med 2007; 357: 1799.
27. Bolland M, Grey A, Horne A. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and BMD persist for at least 24 months. J Bone Miner Res 2008; 23: 1304.
28. Grey A, Bolland MJ, Wattie D, et al. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: A randomized placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 538.
29. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. JAMA 1996; 276: 1389.
30. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3609–3617.
31. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1751e61.
32. Briot K, et al. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? Joint Bone Spine 2007; 24–31.
33. Modelska, K, Cummings, S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 16.
34. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4717.
35. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, et al. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2419.
36. Rico H, Revilla M, Hernandez ER, et al. Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: A prospective

study. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 181.

37. Chesnut CH, 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. *Am J Med* 2000; 109: 267.

38. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, et al. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1984; 33: 295.

39. 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.

40. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1687.

41. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 536.

42. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide (human parathyroid hormone (1–34)) therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9.

43. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 962.

44. 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.

45. 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.

46. Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1370.

47. 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.

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

49. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821.

50. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-Year Treatment With Denosumab (AMG 162) in a Randomized Phase 2 Study of Postmenopausal Women With Low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1832.

51. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149.

52. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD 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.

53. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756.

54. Horák P, Skácelová M, et al. Vitamin D a jeho aktivní metabolity v léčbě osteoporózy. *Farmakoterapie* 2010; 6(supplementum): 91–96.

55. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al. Effects of high-dose etidronate treatment on microdamage accumulation and biochemical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures. *Bone* 2001; 29: 271–278.

56. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biochemical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28: 524–531.

57. Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, Schaffler MB. Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1012–1019.

58. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527–534.

59. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415–423.

60. Beral V, et Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362: 419–427.

MUDr. Martina Skácelová
III. interní klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
skacemar@seznam.cz

