

Farmakologická léčba postmenopauzální a involuční osteoporózy

MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

3. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha

Osteoporotické zlomeniny dramaticky zhoršují kvalitu života a zvyšují morbiditu i mortalitu po zlomeninách obratlů a proximálního femuru. Cílem léčby osteoporózy je snížit riziko zlomenin a zlepšit kvalitu života u pacientů se zlomeninami. Farmakoterapie osteoporózy má být zvažována u nemocných s významným rizikem osteoporotických zlomenin. Pro posouzení individuálního rizika osteoporotických zlomenin během následujících 10 let je doporučeno užívat algoritmus FRAX, který hodnotí i další na kostní denzité nezávislé rizikové faktory zlomenin (věk, prodělané zlomeniny, zlomeniny u rodičů, toxické vlivy, léčba glukokortikoidy, revmatoidní artritida a další příčiny sekundární osteoporózy). Při volbě preparátu u daného pacienta je nutné zvažovat kromě pravděpodobnosti prodělat zlomeninu a etiologie osteoporózy, také mechanismus účinku léku na kost a na další tkáně, jeho dlouhodobou bezpečnost a ochotu pacienta setrvat na dlouhodobé léčbě. Antiosteoresorpční (antikatabolické) léky účinně brání úbytku kostní hmoty a zhoršování její mikroarchitektury, ale nepodporují tvorbu nové kostní hmoty. Osteoanabolické léky, které podporují kostní novotvorbu a zvětšují objem kosti, jsou výhodné u pacientů s těžkou osteoporózou nebo v případech, kdy selhala antiosteoresorpční léčba nebo je primárně nízká aktivita osteoblastů, např. u glukokortikoidy indukované osteoporózy. Osteoporóza je chronické onemocnění a její léčba je dlouhodobá. Zajištění správné compliance a dlouhodobé setrvání pacientů na léčbě je proto nezbytnou podmínkou úspěšné léčby. Předpokladem plné účinnosti každé farmakologické léčby je i zajištění dostatečného příjmu vápníku a vitamínu D, pravidelné fyzické aktivity a dalších opatření ke zlepšení svalové síly a koordinace a snížení rizika pádů.

Klíčová slova: postmenopauzální osteoporóza, involuční osteoporóza, rizikové faktory zlomenin, farmakoterapie.

Pharmacological treatment of postmenopausal and involution osteoporosis

Osteoporotic fractures dramatically reduce the quality of life and increase the morbidity and mortality rates following vertebral and proximal femoral fractures. The goal of osteoporosis treatment is to reduce the risk of fractures and enhance the quality of life in fracture patients. Pharmacotherapy for osteoporosis should be considered in patients with a significant risk of osteoporotic fractures. To assess the individual risk of osteoporotic fractures within the following ten years, it is recommended to use the FRAX algorithm that evaluates additional, bone-density independent risk factors for fracture (age, previous fractures, fractures in parents, toxic effects, glucocorticoid treatment, rheumatoid arthritis, and other causes of secondary osteoporosis). When choosing the drug in a particular patient, it is necessary to consider, in addition to the likelihood of sustaining a fracture and the aetiology of osteoporosis, the mechanism of action of the drug on the bone and other tissues, its long-term safety, and the patient's willingness to remain on long-term treatment. Antiresorptive (anticatabolic) drugs effectively prevent bone loss and microarchitectural deterioration; however, they do not promote new bone formation. Osteoanabolic drugs, promoting new bone formation and increasing bone volume, are useful in patients with severe osteoporosis or in cases where antiresorptive therapy has failed or in those with low osteoblast activity, e.g. in glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis is a chronic disease and the treatment is a long-term one. Ensuring good compliance and having patients remain on treatment long term is therefore an essential prerequisite for successful treatment. Providing adequate calcium and vitamin D intake, regular physical activity, and other measures taken to improve muscle strength and coordination and reduce the risk of falls are all required for complete efficacy of each drug therapy.

Key words: postmenopausal osteoporosis, involution osteoporosis, risk factors for fracture, pharmacotherapy.

Interní Med. 2015; 17(4): 174–184

Úvod

Osteoporóza je chronické systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované snížením mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin (1). Osteoporóza je časté onemocnění a u lidí starších 50 let postihuje 33 % žen a 15 % mužů. S věkem se prevalence osteoporózy zvyšuje a ve věku nad 70 let onemocněním trpí již téměř 50 % žen a 40 % mužů. Osteoporóza zůstává dlouhou dobu asymptomatická a často uniká pozornosti až do vzniku první zlomeniny. Ztráta ochranného vlivu estrogenů na kost u žen po menopauze vede k vystupňování tvorby a aktivity osteoklastů

s následným úbytkem kostní hmoty a zhoršením její kvality, zejména v těch oblastech skeletu, kde převažuje trámčitá kost. Zvyšuje se incidence zlomenin zápěstí, obratlů a žeber. U mužů dochází k úbytku kostní hmoty o něco pomaleji, jelikož muži získali větší kosti v průběhu puberty a kostní hmotu během stárnutí ztrácejí pomaleji (chybí náhlý úbytek androgenů). Nerovnováhu mezi resorpcí a novotvorbou kosti u starších osob dále prohlubuje sekundární hyperparatyreóza při nedostatečném příjmu vápníku a jeho sníženém vstřebávání (při deficitu estrogenů a vitamínu D) a oxidační stres. Zvýšení reaktivních forem kyslíku se podílí jak na snížení kostní novotvorby během

stárnutí, tak na zvýšené osteoresorpci spojené s nedostatkem estrogenu. Ztráta kostní hmoty ve stáří (involuční osteoporóza) je pak důsledkem zejména zvýšené intrakortikální porozity a až 80 % všech zlomenin u starších osob jsou neobratlové zlomeniny. S věkem také klesá svalová síla (pokles o 10 až 20 % na každých deset let po dosažení věku 50 let) a zvyšuje se riziko pádů. 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). S prodlužující se délkou života bude výskyt zlomenin dále narůstat. Cílem léčby osteoporózy je snížit riziko

zlomenin a zlepšit kvalitu života pacientů se zlomeninami.

Diagnostika osteoporózy

Standardem pro diagnostiku osteoporózy je v současné době měření BMD (BMD; Bone Mineral Density) metodou dvouenergie 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 1. 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 a zlomenin (viz níže). Uvedená kritéria WHO jsou platná pro postmenopauzální ženy a pro muže starší 50 let. Diagnózu osteoporózy nelze ale 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 (3) (tabulka 2). Důležité jsou údaje o bolesti zad a fyzikální vyšetření se zaměřením na skelet a sekundární příčiny osteoporózy, měření tělesné výšky a váhy a zaznamenání jejich změn. Klinické podezření na deformitu obratle vzrůstá při zjištění snížení tělesné výšky o více než 3 cm. K ověření deformity obratle je možné využít (semi-) kvantitativní hodnocení morfologie obratlových těl pomocí software při DXA vyšetření (tzv. VFA, vertebral fracture assessment) nebo při nejistém nálezu standardní rentgenový snímek hrudní a bederní páteře v boční projekci. Výhodou DXA vyšetření je velmi nízká radiační zátěž pro pacienta.

Koho léčit?

I když se diagnostika osteoporózy v současné době opírá zejména o hodnocení BMD, je vhodné mít na paměti, že nemoc znamená zvýšenou křehkost kosti a ne vždy nízkou BMD, která je jen jednou z mnoha změn souvisejících se zvýšením rizika zlomenin. Diagnostická hranice pro osteoporózu neurčuje přesně terapeutický práh. I když BMD vysvětluje 75–90% variability mechanické odolnosti kosti a snížení BMD o 1 T-skóre znamená přibližně zdvojnásobení

Tabulka 1. 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

BMD: Bone Mineral Density; DXA: dvouenergie rentgenová absorpciometrie

Tabulka 2. Laboratorní diferenciálně diagnostická vyšetření při osteopatii

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

Tabulka 3. Klinické rizikové faktory zlomenin

Věk
Pohlaví
Nízký index tělesné hmotnosti (BMI, Body Mass Index) (≤ 19 kg/m²)
Prodělaná zlomenina po nepřiměřeně malém úrazu, zvláště zlomenina proximálního femuru, obratle, humeru nebo zápěstí u osob starších 40 let
Zlomenina proximálního konce femuru u rodičů
Dlouhodobá léčba glukokortikoidy (≥ 5 mg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu p. o. > 3 měsíce)
Současný nikotinismus
Nadměrný příjem alkoholu (více než 1 l piva denně, 120 ml vína, 30 ml tvrdého 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*

Tučně jsou vyznačeny závažné klinické rizikové faktory zvažované samostatně v algoritmu FRAX

*Nejsou v současné době zahrnuté v algoritmu FRAX®, který integruje klinické rizikové faktory zlomenin s nebo bez zahrnutí hodnoty BMD (viz text).

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 aspektech kvality kosti (např. mikroarchitektura kosti), které v klinické praxi zatím neumíme neinvazivně hodnotit. Epidemiologické studie potvrdily, že výpověď BMD o riziku zlomeniny se může významně zlepšit, pokud se bude hodnota BMD zvažovat v kontextu s dalšími klinickými rizikovými faktory zlomenin (tabulky 3, 4). Světová zdravotnická organizace proto doporučuje hodnocení individuální pravděpodobnosti, že pacient prodělá během dalších 10 let některou z hlavních osteoporotických zlomenin (zápěstí,

obratle, proximálního femuru nebo humeru) nebo pouze zlomeninu proximálního femuru pomocí nástroje FRAX™, který integruje váhu jednotlivých klinických rizikových faktorů zlomenin bez anebo společně s BMD v krčku femuru (případně v celkovém proximálním femuru) (4). Pro výpočet je volně přístupný kalkulátor FRAX 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). Léčba osteoporózy je doporučena po diferenciálně diagnostickém vyšetření u pacientů s již prodělanou osteoporotickou zlomeninou, zejména obratlového těla nebo proximálního femuru (i bez použití nástroje FRAX), u postmenopauzálních žen a u mužů starších 50 let

Tabulka 4. Léky, které významněji ovlivňují kostní metabolismus a zvyšují riziko zlomenin při dlouhodobé léčbě

Glukokortikoidy – dlouhodobá léčba > 3 měsíce v dávce ≥ 5 mg/denně (prednison nebo jeho ekvivalent)
 Léčba hormony štítné žlázy v supresních dávkách (TSH < 0,3 mU/l)
 Antiepileptika (fenytoin, fenobarbital)
 SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
 GnRH agonisté
 Inhibitory aromatázy
 Antimetabolity a imunosupresiva
 Inhibitory protonové pumpy
 Heparin
 Thiazolidindiony (rosiglitazon)

Tabulka 5. Rizikové faktory pádů

Neurologické a muskuloskeletální choroby: snížená hybnost, imobilita, nestabilní chůze a porucha rovnováhy, svalová slabost
 Pokročilý věk
 Snížená zraková ostrost
 Opakované pády v anamnéze
 Pokročilé srdeční a cévní choroby
 Některá farmaka, např. antihypertenziva, psychotropní látky
 Poškození kognitivních funkcí

Tabulka 6. Chronická onemocnění a další stavy s rizikem nedostatku vápníku a vitaminu D

- Snížená syntéza v kůži a /nebo nízká expozice slunečnímu záření, nízký příjem vápníku a/nebo vitaminu D u starších osob a v zimních měsících
- Malabsorpce – celiakie, laktózová intolerance, syndrom krátkého střeva, stav po resekci žaludku
- Další chronická zánětlivá gastrointestinální onemocnění (ulcerózní kolitida, M. Crohn, chronická pankreatitida)
- Dlouhodobá léčba inhibitory protonové pumpy nebo H2 blokátory
- Dlouhodobá léčba kličkovými diuretiky (furosemid)
- Chronické onemocnění ledvin (eGFR < 30 mL/min)
- Chronická systémová zánětlivá onemocnění (např. revmatoidní artritida, systémový lupus erytematodes)
- Chronická onemocnění pohybového aparátu, roztroušená skleróza (omezení mobility)
- Chronická léčba glukokortikoidy, antiepileptiky
- Obezita

* - pacienti s eGFR > 30 ml/min, kteří netrpí MBD-CKD (např. hyperparatyreózou, hyperfosfatemií) by měli mít zajištěnou substituci cholekalciferolem a vápníkem podobně jako pacienti bez chronického onemocnění ledvin. Účinek suplementace vápníkem a vitaminem D na snížení rizika zlomeniny při eGFR < 30 ml/min nebyl dostatečně studován. Suplementace umělými přípravky vápníku (na rozdíl od vápníku získaného z přírodních zdrojů např. z mléčných výrobků) je u pacientů s eGFR < 30 ml/min spojena s vyšším rizikem kalcifikací a kardiovaskulárních onemocnění.

s osteodenzitometrickou diagnózou osteoporózy (T-skóre $\leq -2,5$ v bederní páteři, v oblasti celkového proximálního femuru nebo v krčku femuru). Prodělaná osteoporotická zlomenina je významným rizikovým faktorem další zlomeniny. Pokud pacientka ještě neutrpěla osteoporotickou zlomeninou, zůstává i její individuální riziko prodělat zlomeninu významně nižší. U pacientů bez prodělané osteoporotické zlomeniny, ale s dalšími validovanými rizikovými faktory zlomenin je doporučeno zhodnotit individuální pravděpodobnost prodělat zlomeninu během dalších 10 let pomocí nástroje FRAX. Pokud se do výpočtu FRAX nezadá hodnota BMD, lze zohlednit i vliv dalších rizikových faktorů, které částečně ovlivňují BMD, jako jsou další sekundární příčiny osteoporózy (tabulky 3, 4). Pokud je hodnota FRAX nízká, jsou doporučena preventivní opatření. V případě vysoké hodnoty FRAX je možné zvažovat léčbu i bez dalšího vyšetřování BMD. V případě střední hodnoty výpočtu FRAX je nutné opakovat

výpočet se zadáním hodnoty BMD krčku femuru (nebo celkového proximálního femuru) (5). Je zřejmé, že algoritmus pro výpočet individuálního rizika zlomenin se bude dále vyvíjet, jak budou validovány další rizikové faktory zlomenin (např. biochemické markery kostního obratu). Nově algoritmus FRAX integruje hodnotu TBS (Trabecular Bone Score), která vypovídá nezávisle na BMD o riziku zlomenin. Hodnotu FRAX musíme vždy hodnotit v klinickém kontextu. FRAX např. podhodnocuje riziko zlomenin obratlů u mladších hodnoty BMD v krčku femuru nebo riziko zlomenin u pacientů léčených glukokortikoidy. U těchto skupin pacientů je proto nezbytný individuální přístup, ev. zvláštní doporučení. Z dalších rizikových faktorů se může uplatnit např. rychlost úbytku BMD (opakované měření BMD) nebo hodnota biochemického markeru kostního obratu. Významné je také posouzení rizika pádů (tabulka 5). Vyhledávání rizikových pacientů je významným

úkolem zejména pro praktické lékaře. Včasné zahájení preventivních nebo léčebných opatření může významně ovlivnit průběh osteoporózy a zabránit zlomeninám.

Nutriční a nefarmakologická opatření

Vápník a vitamin D

U všech pacientů s osteoporózou je vhodné zajistit dostatečný příjem vápníku a vitaminu D (6). 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 u mužů nad 50 let je doporučený celkový příjem vápníku 1 000–1 200 mg elementárního vápníku denně (preferenčně mléčné výrobky a při nedostatečném příjmu umělé přípravy vápníku v jednotlivé dávce nepřesahující 500 mg elementárního vápníku). Účinnost střevní absorpce vápníku klesá s věkem, také v důsledku poklesu koncentrace estrogenů a vitaminu D. Snížený příjem vápníku (především nižší příjem mléčných výrobků) nebo jeho nedostatečné vstřebávání (např. deficit laktázy) vede k poklesu koncentrace vápníku v séru a k rozvoji sekundární hyperparatyreózy s úbytkem kostní hmoty, zejména v oblasti kortikální kosti. O zásobení organismu vitaminem D se nejlépe přesvědčíme změřením koncentrace 25-hydroxyvitaminu D v séru (25OHD), která by měla být alespoň 75 nmol/l (30 ng/ml). Optimální koncentrace 25 OHD je v rozmezí mezi 75–125 nmol/l (30–50 ng/ml). Koncentrace nad 220 nmol/l (nad 88 ng/ml) jsou ale považovány již za toxické (riziko vzniku hyperkalcemie a hyperkalciurie). Deficit vitaminu D je definován při hladinách 25OHD ≤ 10 ng/ml a nedostatečnost (insuficience) při koncentraci 25OHD mezi 10–30 ng/ml. Doporučená denní dávka vitaminu D3 (cholekalciferolu) je u osob nad 50 let věku 800–1 000 IU. V případě deficitu nebo nedostatečného zásobení vitaminem D je doporučeno užívat 2 000–5 000 IU cholekalciferolu denně po dobu 3 měsíců nebo 15 000–20 000 IU jedenkrát týdně po dobu 3 měsíců. U pacientů s gastrointestinálními chorobami a s malabsorpcí nebo u obézních musí být optimální dávkování suplementace vápníkem a vitaminem D stanoveno individuálně. Zajištění doporučeného příjmu vápníku a optimálních hladin vitaminu D brání rozvoji sekundární hyperparatyreózy a vede ke snížení rizika zlomenin, zvláště u starších a institucionalizovaných osob. Příčiny nedostatku vápníku a vitaminu D jsou uvedeny v tabulce 6 a praktická doporučení pro

užívání vápníku a vitamínu D jsou dále uvedena v tabulce 7. Farmakologická léčba osteoporózy je méně účinná u pacientů s deficitem vitamínu D a/nebo nedostatečným příjmem vápníku a v případě silné antiosteoresorpční léčby např. i.v. bisfosfonáty nebo denosumabem se může vyskytnout i symptomatická hypokalcemie. Farmakoterapie proto nemá být zahajována u pacientů s deficitem vitamínu D. Naopak u pacientů s granulomatózním onemocněním – např. při sarkoidóze je vyšší riziko hyperkalcemie a hyperkalciurie (při extrarenální tvorbě kalcitriolu aktivovanými makrofágy) a koncentrace vápníku musí být pečlivě sledovány.

Pravidelná fyzická aktivita

Nezbytnou podmínkou pro udržení pevnosti skeletu je i přiměřená fyzická zátěž. Dlouhodobě nízká fyzická aktivita nebo porucha mobility patří k významným rizikovým faktorům osteoporózy. V případě, že skelet (osteocyty) není dostatečně zatěžován, dochází ke stimulaci kostní resorpce a snižuje se novotvorba kostní hmoty. Pokles svalové síly a koordinace navíc zvyšuje riziko pádů. U žen po menopauze i mužů nad 50 let je doporučeno cvičit po dobu alespoň 30 minut nejméně třikrát týdně. Pravidelné cvičení zpomaluje úbytek kostní hmoty (stimuluje novotvorbu kosti a tlumí osteoresorpci) a snižuje tak riziko pádů a zlomenin, včetně nejzávažnějších zlomenin proximálního femuru.

Omezit škodlivé vlivy prostředí

Nikotinismus – kouření cigaret zrychluje ztrátu kostní hmoty (celoživotní kouření cigaret snižuje BMD o 5–10%). Kouření také blokuje příznivý účinek terapie estrogény nebo SERM u žen po menopauze. Negativní vliv má *abúzus alkoholu* (více než litr piva, 120 ml vína, nebo 30 ml tvrdého alkoholu denně), *černé kávy* (více než 10 šálků denně) a syntetických přípravků vitamínu A, nadměrné solení (NaCl) a některé stopové prvky

(hliník, olovo, chrom, kobalt, kadmium). Vápník se dostatečně nevstřebává, pokud je nadměrně zastoupení fosfátů v potravě (např. kolové nápoje, salám, klobásy, masové paštiky, některé tavené sýry nebo instantní polévky). Naopak příznivý vliv na kostní metabolismus má hořčík, bílkoviny, polynenasycené mastné kyseliny, stopové prvky (zinek, měď, bór, mangan), flavonoidy a vitaminy C a K.

Farmakologická léčba

Farmakologická léčba osteoporózy je určena pro pacienty s vysokým individuálním rizikem zlomeniny. Léčba by měla být individualizována na základě etiologie osteoporózy, mechanismu účinku léku a jeho dlouhodobé bezpečnosti (7). Léčba má být dlouhodobá, a je proto nutné zvažovat i pravděpodobnost dlouhodobého setrvání 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 raloxifemem) (8).

Mechanismy působení léků

Prokázanou účinnost v prevenci zlomeniny obratle mají **antiresorpční (antikatabolické) léky**, které brání úbytku kostní hmoty a zhoršování její kvality (např. mikroarchitektury kosti). Útlum osteoklastogeneze a osteoresorpce při antiresorpční léčbě vede ke zpomalení kostní remodelace, snižuje se aktivační frekvence a prodlužuje se fáze sekundární mineralizace kosti (zvyšuje se BMD). Antiresorpční léky se liší mechanismy účinku (9). Selektivní modulatory estrogenních receptorů (raloxifen) se váží podobně jako estrogény na estrogenové receptory na osteoblastech, kde regulují produkci některých cytokinů (např. tlumí produkci RANK ligandu a stimulují produkci osteoprotegerinu). Fyziologicky tak upravují kostní remodelaci do pásma premenopauzálních hodnot. Denosumab je plně lidská monoklonální

protilátka proti RANK ligandu (ligand pro Receptor Aktivující Nukleární faktor κ B, který je nezbytný pro diferenciaci, aktivaci a přežívání osteoklastů), která brání jak aktivaci a přežívání, tak tvorbě osteoklastů. Aminobisfosfonáty (BP) 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 resorpci kosti) a indukují jejich apoptózu. Útlum kostní resorpce a novotvorby (vzhledem ke spřažení činnosti osteoklastů a osteoblastů v jednotlivých remodelačních jednotkách) je při léčbě aminobisfosfonáty nebo denosumabem výraznější než při léčbě SERMy. Stroncium ranelát ovlivňuje podobně jako vápník kalcium senzitivní receptor, v tomto smyslu působí stroncium jako mírný antiresorpční lék. Tímto mechanismem ale nelze vysvětlit snížení rizika zlomenin, které bylo dokumentováno ve velkých klinických studiích. U pacientek s manifestovanou osteoporózou, které již utrpěly osteoporotickou zlomeninu obratle, snižují riziko zlomenin obratlů všechny registrované antiresorpční preparáty (tabulka 8). Antikatabolická léčba účinně brání dalšímu úbytku kosti a zhoršování její kvality, ale nemá větší schopnost stimulovat kostní novotvorbu a nevede k reparaci již poškozené kostní struktury. 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 i při léčbě zvýšené. U pacientek s pokročilou osteoporózou proto nabývají na významu **osteoanabolické léky**. Velmi účinné budou osteoanabolické léky v těch případech, kdy je primárně snižena kostní novotvorba, tedy např. u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou nebo u involuční osteoporózy. Mezi léky s mohutným osteoanabolickým účinkem patří teriparatid (PTH 1-34) a protilátka proti sklerostinu (probíhají klinické studie 3. fáze).

Tabulka 7. Praktická doporučení pro užívání vápníku a vitamínu D

- Pro zajištění dostatečného příjmu vápníku jsou preferovány přírodní zdroje, zejména mléčné výrobky. Umělé přípravky s vápníkem jsou ale nezbytné u pacientů s laktózovou intolerancí nebo při alergii na mléčné bílkoviny.
- Doporučený denní příjem vápníku je vhodné rozdělit do několika dávek během dne (200–500 mg na dávku). S klesající jednotlivou dávkou vápníku totiž významně stoupá její absorbovaná frakce.
- Biologická dostupnost vápníku z přípravků uhličitanu vápenatého (většina přípravků) je při užití nalačno snížena v případě snížené sekrece žaludeční kyseliny (léčba inhibitory protonové pumpy, H₂ blokátory). Zvláště u starších osob je tedy vhodné užívat preparáty uhličitanu vápenatého společně s jídlem nebo preferovat přípravky s citrátem.
- Při vyšším příjmu vápníku (nad 2000 mg/den) je možné zvýšení kardiovaskulárního rizika (KVR) vč. infarktu myokardu u rizikových pacientů, např. při nedostatečnosti ledvin. Randomizované studie, které by primárně hodnotily KVR u běžné populace ale zatím chybí. Je doporučeno, aby jednotlivá dávka vápníku nepřesahovala 500 mg (lépe 2 × 250 mg) a aby alespoň polovina denního příjmu vápníku byla zajištěna z přírodních zdrojů (zejména mléčnými výrobky).
- Vitamin D je rozpustný v tucích a je vhodné užívat společně s jídlem s obsahem tuku, např. s mlékem.
- Užívání vitamínu D v nízké denní nebo týdenní dávce je účinnější a bezpečnější než užívání vysokých dávek vitamínu D v delších časových intervalech.
- Vitamin D₃ (cholecalciferol) má delší poločas a je tak pravděpodobně účinnější než vitamin D₂ (ergocalciferol). Není vhodné užívání kombinovaných preparátů s vitamínem A (vitamin A stimuluje osteoresorpci).

Tabulka 8. Účinnost farmakologické léčby u žen s postmenopauzální osteoporózou

	Zlomeniny obratlů	Zlomeniny neobratlové	Zlomeniny proximálního femuru
Estrogen	+	+	+
Raloxifen	+	ND	ND
Alendronát	+	+	+
Risedronát	+	+	+
Ibandronát	+	(+)*	ND
Zoledronát	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Stroncium ranelát	+	+	(+)*
Teriparatid (PTH 1–34)	+	+	ND

+: prokázáný 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 na snížení rizika zlomenin: **Antiosteoresorpční; Osteoanabolický; Neobjasněný**

Antiosteoresorpční (antikatabolické) léky

Selektivní modulátory estrogenních receptorů

Charakteristika: Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM) nejsou steroidní hormony, ale syntetické látky, které se váží na estrogenové receptory a působí podle typu cílové tkáně buď jako agonisté nebo jako antagonisté estrogenů. V ČR je registrován raloxifen, který působí jako agonista estradiolu na osteoblastech a osteocytech a jako antagonist estradiolu v prsní žláze. **Účinnost:** Léčba raloxifenem podobně jako estrogeny upravuje biochemické markery kostní remodelace do rozmezí premenopauzálních hodnot. V klinických studiích dlouhodobá léčba raloxifenem signifikantně zvýšila BMD v bederní páteři i proximálním femuru. Účinnost raloxifenu byla prokázána u žen s postmenopauzální osteoporózou v prevenci zlomenin obratlů, jak u pacientek s prodělanou osteoporotickou zlomeninou obratle, tak u pacientek bez prevalentní zlomeniny obratle (mladších než 70 let věku) (10). Po čtyřech letech léčby raloxifenem (60 mg denně) bylo kumulativní relativní riziko pro jednu nebo více zlomenin obratlů 0,64 (95% CI 0,53–0,76) (11). Nebylo zjištěno snížení rizika neobratlových zlomenin, ale v post hoc analýze bylo dokumentováno snížení rizika neobratlových zlomenin ve skupině žen s nejtěžšími zlomeninami obratlů (12). Účinnost raloxifenu na BMD a na snížení rizika neobratlových zlomenin v podskupině žen se zlomeninou obratle přetrvávala i po 8 letech léčby (13). Výhodou užití raloxifenu je jeho příznivé působení na další tkáň, zejména významné snížení incidence invazivního karcinomu prsu během 8 let léčby (8). Na rozdíl od estrogenu a tamoxifenu léčba raloxifenem není spojena s vaginálním krvácením a nezvyšuje riziko hyperplazie endometria nebo

karcinomu. **Délka léčby:** Bezpečnost a účinnost léčby raloxifenem byla u postmenopauzálních žen sledována po dobu 8 let v klinické studii (13, 14). Po ukončení léčby raloxifenem dochází, na rozdíl od BP, k rychlému poklesu BMD již během 12 měsíců. Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 9. **Indikace:** Raloxifen (Evista) je schválen pro prevenci a léčbu postmenopauzální osteoporózy ve formě tablet (60 mg za den). V ČR ale v současné době není raloxifen hrazen ani pro léčbu osteoporózy. Raloxifen je kontraindikován u premenopauzálních žen a u pacientek se zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci. Z dalších SERMů se v prevenci obratlových zlomenin osvědčil bazedoxifen (registrován v EU, v ČR t.č. není hrazen), nicméně existuje málo údajů o prevenci karcinomu prsu a dlouhodobé bezpečnosti léčby. Tamoxifen není určen pro prevenci nebo léčbu osteoporózy, ale pokud postmenopauzální žena užívá tamoxifen pro prevenci nebo léčbu karcinomu prsu, je pravděpodobné, že léčba snižuje riziko osteoporózy. Tamoxifen (podobně i jiné SERM) ale blokuje účinek estrogenu na kost a způsobuje snížení BMD u premenopauzálních žen.

Aminobisfosfonáty

Charakteristika: Aminobisfosfonáty (BP) jsou syntetická analoga pyrofosfátu, rezistentní vůči chemické i enzymatické hydrolyze. Účinnost BP je zajištěna jejich vysokou afinitou ke kostnímu minerálu a útlumem aktivity osteoklastů (inhibují aktivitu farnesylidifosfátsyntázy – klíčového enzymu mevalonátové metabolické cesty syntézy cholesterolu). Jednotlivé BP se liší jak afinitou k hydroxyapatitu (afinita klesá v gradientu zoledronát > alendronát > ibandronát > risedronát), tak v inhibici farnesylidifosfátsyntázy (inhibice stoupá v gradientu alendronát < ibandronát < risedronát < zoledronát). Čím více se tlumí kostní resorpce a klesá aktivační frekvence, tím více se

prodlužuje doba sekundární mineralizace kosti a zvyšuje se BMD. Po vysazení léčby BP také přetrvává jejich účinek na kost různě dlouhou dobu. V závislosti na typu BP a dávkování tlumí BP v různém stupni také kostní novotvorbu (až o více než 90%). Při užívání p.o. BP 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). **Účinnost:** 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 (15). U žen bez prevalentní zlomeniny obratle (FIT-2) bylo prokázáno snížení incidence morfometrické zlomeniny obratle o 44%, riziko zlomeniny kyčle ale nebylo v této nízkorizikové populaci ovlivněno. Prodloužení studií FIT o dalších 5 let (studie FLEX) ukázalo, že u pacientů, kteří vysadili alendronát došlo k mírnému poklesu BMD a zvýšila se incidence klinických zlomenin obratlů, incidence morfometrických zlomenin se ale průkazně nezvýšila a incidence neobratlových zlomenin byla obdobná jako u léčených žen (16). Alendronát (10 mg denně) zvyšuje BMD a snižuje riziko zlomeniny u mužů trpících osteoporózou. Také meta-analýza dvou studií hodnotících účinnost alendronátu ve srovnání s placebem u 375 mužů s primární osteoporózou nebo s osteoporózou při hypogonadismu prokázala snížení rizika zlomenin obratlů při léčbě alendronátem ([OR] 0,44, 95% CI 0,23 až 0,83) (17). 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% (18). Prodloužení studií o další 2 roky prokázalo trvalý snížení incidence

obratlových 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% (19). Risedronát (35 mg týdně) byl hodnocen ve dvouleté studii v porovnání s placebem u 284 mužů s osteoporózou. Léčba risedronátem významně zvýšila BMD bederní páteře (6%) a krčku femuru (1–2%) (20). Léčba byla účinná i u mužů s nízkou hladinou testosteronu. Ve studii byl zaznamenán pouze trend ke snížení rizika zlomenin, vzhledem k nízkému výskytu nových zlomenin v obou skupinách. Risedronát je přínosem i u vysoce rizikových skupin, včetně starších mužů s hemiplegií po iktu (21) a u mužů se sekundární etiologií osteoporózy (např. při nadbytku glukokortikoidů nebo při androgen deprivací terapii). 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% (22). Snížení rizika neobratlových zlomenin bylo dokumentováno pouze při dodatečné (post-hoc) analýze u žen s nízkou BMD v krčku femuru (T-skóre ≤ -3 SD) (23). Použitá perorální dávka ibandronátu 2,5 mg denně byla dále srovnávána s měsíčními režimy aplikace ibandronátu (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 účinnost intermitentní perorální aplikace 150 mg ibandronátu jedenkrát měsíčně (24, 25) i intermitentní nitrožilní formy 3 mg ibandronátu 1x za 3 měsíce (25). Injekční ibandronát se aplikuje ve formě i.v. injekce během 15–30 vteřin. Z nitrožilně aplikovaných BP je pro léčbu postmenopauzální osteoporózy a osteoporózy u mužů dostupná také **kyselina zoledronová** v dávce 5 mg v 15 minutové infuzi 1x ročně. Pivotal 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%) a relativní riziko zlomeniny obratle se snížilo o 70%, klinické zlomeniny obratle o 77%, zlomeniny proximálního femuru o 41% a neobratlových zlomenin o 25% (26). V další 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 relativního rizika klinické osteoporotické zlomeniny o 35% (27). Pro muže,

kterí nesnášejí perorální BP včetně neschopnosti sedět ve vzpřímené poloze po dobu 30 až 60 minut, je vhodné užít i.v. BP. Kyselina zoledronová má jako jediný i.v. BP prokázanou účinnost pro prevenci zlomenin obratlů i neobratlových zlomenin i u mužů (27, 28), a proto je lékem volby. Nitrožilní aplikační formy BP umožňují užití BP také u pacientů, u nichž je léčba p.o. formou BP kontraindikována. Výhodou intermitentního podávání BP 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. Tuto hypotézu podporují výsledky studie s kyselinou zoledronovou (infuze 5 mg 1x ročně). Po 3 letech léčby se snížila aktivací frekvence v průměru o 63%, nebyla zvýšena průměrná mineralizace kosti a překvapivě byla zjištěna i vyšší rychlost apozice minerálu. **Indikace:** V ČR jsou pro léčbu postmenopauzální osteoporózy registrovány perorální BP (alendronát, risedronát a ibandronát) a parenterální BP (ibandronát a kyselina zoledronová). Pro většinu žen po menopauze s osteoporózou jsou lékem volby p.o. BP (risedronát, alendronát, ibandronát). U mladších žen s postmenopauzální osteoporózou (< 70 let věku) dáváme přednost jako počáteční léčbě perorálnímu BP s kratším poločasem v kosti (risedronát) vzhledem k prokázané účinnosti a dlouhodobé bezpečnosti. Intravenózní užití kyseliny zoledronové je dobrou alternativou pro pacienty s gastrointestinální intolerancí p.o. BP. Alternativou je užití i.v. ibandronátu, u kterého ale nebylo prokázáno snížení rizika zlomenin kyčle. Pro mužskou osteoporózu je v ČR registrován risedronát, alendronát a kyselina zoledronová. Podle dostupných studií je odpověď na léčbu u mužů podobná jako u žen a přístup k léčbě je tedy (s výjimkou osteoporózy navozené deficitem testosteronu) velmi podobný. Nehormonální antiresorpční i osteoanabolická léčba je i u mužů účinná bez ohledu na sérové koncentrace testosteronu. **Délka léčby:** Léčba BP s vyšší afinitou ke kosti (alendronát, zoledronát a ibandronát) by měla trvat po dobu 3–5 let (délka klinických studií, které doložily účinnost a bezpečnost léčby) a po té je vhodné zvážit přerušení v léčbě (při nižším individuálním riziku zlomenin) nebo přejít na jiný typ léčby u vysoce rizikových pacientů. Délka pauzy nebyla přesně stanovena, ale záleží na typu BP (resp. poločasu BP v kosti) a individuálním riziku zlomenin. Je doporučeno roční monitorování BMD, případně biochemických markerů kostní remodelace a hodnocení klinických rizikových faktorů.

Denosumab

Charakteristika: Denosumab (Prolia® 60 mg s.c.) je plně lidská monoklonální protilátka proti RANK ligandu (ligand pro **Receptor Aktivující Nukleární faktor κ B**, který je nezbytný pro diferenciaci, aktivaci a přežívání osteoklastů). Léčba denosumabem brání tvorbě a aktivaci osteoklastů a inhibuje kostní resorpci kortikální i trámčité kosti. Denosumab, podobně jako BP významně potlačuje nejen odbourávání, ale také kostní novotvorbu. Zatímco BP inhibují převážně aktivitu zralých osteoklastů, denosumab brání i tvorbě nových osteoklastů. Na rozdíl od BP, jejichž účinky na kost přetrvávají i řadu let po vysazení, je působení denosumabu reverzibilní. Osteoresorpce zůstává snížena při léčbě osteoporózy po jedné aplikaci denosumabu minimálně 6 měsíců. **Účinnost:** V pivotalní klinické studii FREEDOM u postmenopauzálních žen s osteoporózou (7 868 žen, věk 60 až 90 let, BMD v bederní páteři nebo v proximálním femuru $\leq -2,5$ a $\geq -4,0$) se po 3 letech léčby denosumabem zvýšila BMD v bederní páteři (v průměru o 9,2%) a v kyčli (o 6,0%) ve srovnání s ženami, které užívaly jen vápník a vitamin D, a statisticky významně se snížilo riziko zlomenin obratlů (o 68%), neobratlových zlomenin (o 20%) i zlomenin v oblasti proximálního femuru (o 40%) (29). Riziko nové zlomeniny obratle klesalo i u žen, které již prodělaly zlomeninu několika obratlů nebo měly alespoň jednu středně těžkou nebo těžkou zlomeninu obratle (o 55%). Ženy s BMD v krčku stehenní kosti $\leq -2,5$ SD měly při léčbě denosumabem také nižší incidenci zlomenin v oblasti proximálního femuru (o 47% ve srovnání s placebem). U žen ve věku ≥ 75 let, které již prodělaly zlomeninu obratle a měly nízkou BMD v krčku stehenní kosti, byla také nižší mortalita než u neléčených žen (30). V pokračovací studii zůstal výskyt zlomenin nízký u léčených denosumabem i 8. rok (vs. placebová skupina první 3 roky studie FREEDOM). Po 8 letech se BMD ve srovnání s hodnotami před léčbou zvýšila v bederní páteři o 16,5% a o 6,8% v kyčli (31, 32). Na rozdíl od účinků BP byl při léčbě denosumabem zjištěn nárůst BMD také v distálním úseku předloktí, což svědčí o dobrém průniku léku i do kortikální kosti (33). Biochemické markery kostního obratu (resorpce i novotvorby) byly významně sníženy u pacientů užívajících denosumab po celou dobu sledování. Po vysazení denosumabu došlo k rychlému vzestupu kostní resorpce i novotvorby (3–6 měsíců) a k poklesu BMD (během 12 měsíců). Nebyly provedeny žádné srovnávací (head-to-head) studie hodnotící účinnost denosumabu ve snížení rizika zlomenin s ostatními léky. Rozhodování o léčbě

pro pacienty s osteoporózou by proto mělo být individuální (riziko zlomeniny, přidružená onemocnění) na základě hodnocení přínosů a rizik léčby. Denosumab má rychlý nástup účinku a dobře proniká i do kortikální kosti a snižuje tak i riziko neobratlových zlomenin vč. zlomenin kyčle. Denosumab je schválen pro léčbu osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem zlomenin nebo u pacientů, kteří netolerují jiné dostupné léky na osteoporózu. U žen po menopauze s nekomplikovanou osteoporózou (T-skóre pod -2,5, ale bez fraktury) nedoporučujeme používat denosumab jako lék první volby. Denosumab také není určen pro prevenci osteoporózy a pro užití u žen před menopauzou nebo u dětí. *Denosumab* je alternativní možností pro muže, kteří netolerují perorální nebo i.v. BP nebo kteří mají zhoršenou funkci ledvin. Nicméně, dosud nebylo prokázáno, že denosumab snižuje riziko zlomenin u mužů podobně jako u postmenopauzálních žen, s výjimkou mužů s karcinomem prostaty léčených androgenní deprivací. Léčba denosumabem u 242 mužů (průměrný věk 65 let, průměrné BMD v krčku stehenní kosti -1,9 SD) navodila po 12 měsících významný nárůst BMD oproti placebu v bederní páteři (5,7 % vs. 0,9 %) v celkovém proximálním femuru (2,4 vs. 0,3 %) a v krčku femuru (2,1 vs. 0 %) (34). Také u mužů s nízkou BMD (T-skóre $\leq$ -2,5) vedla 2letá léčba denosumabem k významnému nárůstu BMD (v bederní páteři o 8,0 % a v celkovém proximálním femuru a v krčku femuru o 3,4 %) (35). Léčba byla v obou studiích dobře tolerována. Existuje zatím málo údajů hodnotících incidenci zlomenin u mužů. U mužů s karcinomem prostaty léčených androgen deprivací terapií snížila léčba denosumabem riziko zlomenin obratlů (36). Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 9. **Indikace:** Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem obratlových i neobratlových zlomenin (vč. zlomenin proximálního femuru). Muži s androgen-deprivací léčbou při nemetastazujícím karcinomu prostaty (brání úbytku BMD a snižuje riziko zlomenin obratlů) a osteoporóza u mužů (*probíhá registrace, brání úbytku BMD). Denosumab se aplikuje v dávce 60 mg do podkoží každých 6 měsíců. Denosumab je třeba skladovat v chladničce a ohřát na teplotu místnosti 15 až 30 minut před podáním. Denosumab není vylučován ledvinami, a proto úprava dávkování při renální insuficienci není nutná (omezení u renální insuficience viz tabulka 9).

Stroncium ranelát

Charakteristika: Stroncium ranelát (SR) (PROTELOS 2 g granule pro perorální

suspenzi) se skládá z kyseliny ranelové a dvou atomů stroncia. Léčba SR se osvědčila ve velkých klinických studiích v prevenci zlomenin, mechanismus účinku SR na kost ale nebyl objasněn. Bylo zjištěno, že SR aktivuje kalciový receptor a v experimentálních studiích má SR mírný antiresorpční účinek a mírné stimulační nebo neutrální účinky na kostní novotvorbu. Histomorfometrické studie u lidí ale osteoanabolické působení SR na kost nezjistily (37). SR se podává jako suspenze ve vodě p.o. v denní dávce 2 g. Absorpce SR se snižuje jídlem, mlékem a mléčnými výrobky. Vzhledem k pomalé absorpci by měl být Protelos užíván před spaním, nejdříve 2 hodiny po posledním jídle.

Účinnost: Metaanalýza čtyř studií hodnotících riziko zlomenin prokázala, že SR je účinný při snižování rizika zlomenin obratlů, a v menší míře i ostatních zlomenin (38). 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 g/cm³) (39). Po 3 letech léčby se statisticky významně snížila incidence nových deformit obratlů o 41 % (95 % CI: 0,48–0,73). Snižování rizika zlomenin bylo prokazatelné již po roce užívání léku. 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-skóre $<$ -2,5 SD) (40). 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 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 žen) prokázalo trvalý účinnost léčby SR se snížením relativního rizika zlomenin obratlů o 24 % a všech neobratlových zlomenin o 15 % (41). Je třeba poznamenat, že nárůst BMD při léčbě SR je důsledkem akumulace stroncia v kostní tkáni, které má vyšší atomové číslo než kalcium, a tak i více pohlcuje RTG záření (tzv. „stroncium artefakt“) (42). Provedené studie nepotvrdily nárůst BMD při léčbě SR, pokud byl hodnocen pouze hydroxyapatit. Změny BMD při léčbě SR vykazují také velkou interindividuální variabilitu. V klinické praxi tak nelze změny BMD u jednotlivých pacientů užít ke sledování účinnosti léčby. Nežádoucí účinky léčby jsou uvedeny v tabulce 9.

Osteoanabolická léčba

Charakteristika: Z osteoanabolických léků je v ČR k dispozici teriparatid (rekombinantní aminoterminální fragment PTH 1-34). Léčba teriparatidem stimuluje buňky osteoblastické řady a novotvorbu kosti, zlepšuje se konektivita kostních trámčů a také tloušťka kortikální kosti. Teriparatid působí přes specifické s G-proteiny spřažené receptory na osteoblastech, osteocytech a kostních povrchových buňkách. Na rozdíl od primární hyperparatyreózy, kdy je dlouhodobě zvýšená koncentrace PTH v séru, dochází při aplikaci teriparaidu pouze k přechodnému zvýšení koncentrace peptidu v séru. **Účinnost:** Účinnost teriparaidu byla ověřena v registrační randomizované klinické studii u 1 637 žen (průměrný věk 69 let) s postmenopauzální osteoporózou a s prevalentní zlomeninou obratle (43). Všechny pacientky dostávaly pravidelně vápník (1 000 mg denně) a vitamin D (400–1 000 IU denně). Vzhledem k nálezům osteosarkomu v experimentálních studiích bylo klinické zkoušení pro nedostatek informací u lidí předčasně ukončeno. Průměrná doba léčby byla 18 měsíců (maximum 24 měsíců). BMD v bederní páteři se zvýšila průměrně o 9 % při léčbě 20 ug denně a o 13 % při 40 ug teriparaidu denně. V krčku femuru se BMD zvýšila průměrně o 3 %, resp. o 6 % (20 a 40 ug denně). Léčba teriparatidem v dávce 20 ug denně signifikantně snížila incidenci obratlových zlomenin o 65 % (RR 0,35; CI: 0,35–0,50). Relativní riziko nové klinické zlomeniny obratle se snížilo o 90 %. U léčených pacientů bylo zjištěno i významné snížení bolestí zad. Snížení rizika obratlových zlomenin nebylo ovlivněno věkem pacientek, stupněm úbytku BMD a stupněm kostní remodelace před zahájením léčby nebo počtem prevalencí zlomenin obratlů. Neobratlové zlomeniny byly zjištěny u 6 % neléčených žen a u 3 % žen léčených (snížení relativního rizika o 53 %; RR 0,47, CI 0,25–0,86). Riziko zlomenin proximálního femuru nebylo možné statisticky hodnotit vzhledem k malému počtu těchto zlomenin. Snížení rizika zlomenin obratlových těl přetrvávalo i po 18 měsících od vysazení léčby teriparatidem (RR 0,59, CI 0,42–0,85) (44). **U mužů** s idiopatickou osteoporózou navodila léčba teriparatidem obdobné zvýšení BMD v bederní páteři a v krčku femuru jako při léčbě teriparatidem u žen. **Indikace:** Léčba teriparatidem v dávce 20 µg denně podkožně (Forsteo, 20 µg/80 µl inj. sol.) je v EU registrována pro léčbu

Tabulka 9. Nežádoucí účinky léků**Selektivní modulátory estrogenních receptorů (raloxifen):**

- návaly horka, křeče nohou, periferní otoky
- žilní trombóza (podobně jako léčba estrogeny a tamoxifenem).
- zvýšené riziko fatálních CMP (59 vs. 39 událostí v placebo skupině, HR 1,49, 95 % CI 1,0–2,2) (14). Zvýšené riziko fatální CMP bylo vyšší u žen, které měly vysoké vstupní riziko pro CMP (post hoc analýza). Raloxifen snižuje sérové koncentrace celkového a LDL cholesterolu, ale neovlivňuje riziko ICHS.

Aminobisfosfonáty (BP):

- **Gastrointestinální intolerance:** lokální iritace nebo ulcerace jícnu a žaludku u p.o. forem BP. Riziko je u pacientů s dysfagií, při onemocnění jícnu a gastroduodena (achalázie jícnu, gastritida, duodenitida), při gastroezofageálním refluxu nebo hiátové hernii. Kontraindikace je u aktivní vředové choroby, striktury nebo achalázie jícnu, u nemocných s Barretovým jícnem, při neschopnosti stát nebo vzpřímeně sedět alespoň 30 minut po užití tablety.
- **Příznaky akutní fáze,** zejména u i.v. forem BP většinou do 1–3 dnů po 1. aplikaci (horečka, bolest hlavy, nauzea, bolesti kostí, myalgie a artralgie). Vysvětlením je internalizace BP v monocytech periferní krve s hromaděním isopentyldifosfátu, jehož vazba na specifické γ -, δ -T buňky stimuluje tvorbu interleukinu -6, TNF-alfa a interferonu- γ . Doporučuje užit paracetamol nebo nesteroidní antirevmatika.
- **Hypokalcemie (i hypomagnezémie)** zejména u i.v. forem. Před aplikací je nutné upravit kalcemii a hypovitaminózu D.
- **Zhoršení funkce ledvin.** Ojedinelé byly hlášeny případy poškození funkce ledvin a akutní selhání ledvin po podání kys. zoledronové, především u pacientů s již existující renální nedostatečností, léčených diuretiky nebo jinými nefrotoxickými léky nebo u pacientů s mnohočetným myelomem. Podávání 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. BP u pacientek s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min (nebo kreatininu v séru nad 200 μ mol/l). Před každou infuzí zoledronátu by měl být pacient dostatečně hydratován. Podání infuze zoledronátu by mělo trvat nejméně 15 minut.
- **Artralgie a myalgie:** neobjasněný mechanismus účinku; **Alergická reakce:** vzácně: **Iritida, uveitida, skleritida, konjunktivitida:** ojedinelá hlášení po zoledronátu; **Fibrilace síní:** vzácně. Ve studii se zoledronátem byla zjištěna u 1,3 % léčených žen ve srovnání s 0,4 % žen v kontrolní skupině. Mechanismus vzniku nebyl objasněn.
- **Osteonekróza a atypické zlomeniny:** viz dlouhodobé komplikace léčby.

Denosumab (Prolia):

- **Hypokalcemie** – u malého počtu žen sledovaných ve studiích došlo k asymptomatickému a přechodnému snížení hladiny kalcia v séru na < 2,1 mmol / l (1,7 vs. 0,4 % ve skupině s placebem). Před aplikací je nutné upravit kalcemii a hypovitaminózu D. Riziko i symptomatické hypokalcemie je zejména u pacientů s chronickou nedostatečností ledvin, s malabsorpcí nebo s hypoparatyreózou. Nejnížší kalcemie se vyskytuje přibližně 7–10 dní po podání denosumabu. Pacienti s predispozicí k hypokalcemii (tj. při GF < 30 ml / min) by měli být kontrolováni a dostatečně suplementováni vitamínem D a vápníkem.
- **Účinky na imunitní systém** – RANKL má funkce v rámci imunitního systému. V některých studiích byl větší počet infekcí vyžadujících hospitalizaci ve skupině léčených denosumabem (např. divertikulitida, pneumonie, atypické pneumonie, celulitida). Ve studii FREEDOM byl ekzém (3,0 oproti 1,7 %) a těžká celulitida vyžadující hospitalizaci (0,3 oproti < 0,1 %) významně častější u žen užívajících denosumab ve srovnání s placebem. Chybí potřebné studie u pacientů s poruchami imunity.

Komplikace dlouhodobé léčby BP nebo denosumabem

- **Osteonekróza čelisti:** u 2–10 % pacientů s metastazujícími karcinomy, kteří byli léčeni vysokými dávkami i.v. BP nebo denosumabem, byla zjištěna osteonekróza čelisti (zejména po stomatologických výkonech). U pacientů s osteoporózou léčených nízkými dávkami p.o. BP a denosumabem je výskyt vzácný. Před zahájením léčby BP a denosumabem je ale vhodné preventivní odborné ošetření chrupu (sanace infekčních ložisek), pravidelné preventivní kontroly u stomatologa a dodržování zásad dentální hygieny po celou dobu léčby. Doporučuje se léčbu nepodávat před invazivními stomatologickými výkony (extrakce, implantáty), případně léčbu odložit po zhodnutí (zvážení rizika zlomenin vs. rizika osteonekrózy). Mechanismy vzniku osteonekrózy jsou multifaktoriální, vliv BP nebo denosumabu zatím nebyl objasněn (útlum kostní remodelace, toxický účinek BP). Opatrnost je nutná u pacientů s poruchami imunity, imunosupresí, při léčbě glukokortikoidy a u diabetiků.
- **Atypické zlomeniny:** vzácně, zejména subtrochanterické zlomeniny (nebo zlomeniny v diafýze femuru distálně od malého trochanteru), které vznikly při nepřiměřeně malém traumatu nebo bez traumatu u pacientů léčených dlouhodobě BP. Mohou však vznikat i v jiných místech skeletu. Bilaterální fraktury femuru se uvádějí u více než 40 % pacientů s atypickou zlomeninou. Hojení těchto zlomenin je opožděné. Až 2/3 pacientů s atypickou zlomeninou femuru uvádějí prodromální bolesti kosti trvající řadu měsíců. Podobné zlomeniny se popisují i u pacientů léčených glukokortikoidy nebo při osteopetroze. Pokud se prokáže atypická zlomenina (podle morfologických kritérií) je to důvodem pro vysazení antiresorpční léčby a zvažování léčby teriparatidem (může zlepšovat hojení fraktury). Nárůst atypických zlomenin byl pozorován zejména při dlouhodobé léčbě (více než 5 let) alendronátem. Dosavadní klinické studie u pacientek, kterým byla léčba denosumabem správně indikována, nepotvrdily ani po 8 letech podávání denosumabu obavu ze zvýšeného rizika atypických zlomenin. Později byly ale atypické zlomeniny ojedinelé hlášeny. Jeden případ atypické zlomeniny byl dokumentován u pacientky v cross-over skupině po šesti dávkách denosumabu. Opatrnost je nutná u pacientů s nízkou kostní přestavbou už před léčbou, zejména u pacientů, kteří dlouhodobě užívají glukokortikoidy. Existuje jen málo údajů o účincích denosumabu na hojení zlomenin.

Teriparatid (Forsteo):

- **Hyperkalcemie:** vzácně.
- 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 nebyl hlášen výskyt osteosarkomu. 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 v případě metastatického postižení kostí, hyperparatyreóze nebo hyperkalcemii.

Stroncium ranelát (Protelos):

- nauzea, průjem, bolest hlavy, dermatitida a ekzém (nejčastěji v prvních měsících léčby)
- trombóza hlubokých žil dolních končetin (Analýza studie SOTI a TROPOS – 0,7 % léčených žen; RR 1,42). V meta-analýze čtyř placebem kontrolovaných studií mělo hlubokou žilní trombózu (2,2 % oproti 1,5 %) a plicní embolii (0,8 oproti 0,4 %). Mechanismus vzniku trombózy nebyl objasněn. Léčba SR kontraindikována u pacientů s rizikem tromboembolické nemoci (TEN)
- závažné kožní reakce (post-marketingového sledování): syndrom DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza
- Infarkt myokardu, TEN (post-marketingové sledování). Evropská agentura pro léčivé přípravky doporučila (v r. 2014) užívání SR pouze u mobilních žen s vysokým rizikem zlomenin a s manifestovanou osteoporózou, bez historie kardiovaskulárního onemocnění nebo TEN. Léčba by měla být přerušena v případě nekontrolované arteriální hypertenze, anginy pectoris nebo v případě výskytu kožní reakce (při příznacích DRESS syndromu je nutné ihned zahájit léčbu glukokortikoidy). Bezpečnost SR u žen s pokročilou renální insuficiencí nebyla studována.

postmenopauzální osteoporózy, osteoporózy u mužů a pro léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy. Vzhledem k nákladnosti léčby je léčba teriparatidem v ČR schvalována k léčbě postmenopauzální osteoporózy a osteoporózy u mužů po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající, spolehlivě dokumentované antiresorpční léčby, pokud je BMD bederní páteře $< -3,0$ SD a zároveň je v anamnéze více než jedna zlomenina obratlových těl. Za selhání léčby se považuje nová zlomenina obratle nebo pokles BMD v proximálním femuru nebo v bederní páteři. Léčba teriparatidem je omezena na dobu 24 měsíců. Pro plnou účinnost léčby teriparatidem je nezbytné zajistit dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Po ukončení cyklu osteoanabolické léčby je nutné opět navázat antiresorpční léčbou, aby se zabránilo opětovné ztrátě kostní hmoty. Nežádoucí účinky léčby teriparatidem jsou uvedeny v tabulce 9.

Monitorování léčby

Důležitou součástí léčby osteoporózy je i její monitorování, tedy ověření, zdali pacient odpovídá na léčbu očekávaným způsobem nebo naopak na léčbu neodpovídá a je nutné přehodnotit způsob léčby (45). V klinické praxi je nutné znát nejmenší významnou změnu měření (LSC, least significant change) pro hodnocení BMD v páteři a v proximálním femuru nebo vybraného biochemického markeru kostní remodelace. Obecně platí, že BMD by při léčbě 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 sledujeme nárůst koncentrace markeru kostní novotvorby PINP v séru. Zhoršení BMD (více než LSC na daném pracovišti) a/nebo nedostatečná změna biochemického markeru kostní remodelace je důvodem pro zjištění příčin (nízká compliance k léčbě, špatná indikace léku, špatná diagnóza, jiné příčiny úbytku BMD než osteoporóza) a zvážení změny léčby.

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, Burt 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.
4. 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.

5. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX(R) and its applications to clinical practice. Bone. 2009; 44: 734–743.
6. Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. Nutr Rev. 2008; 66: S170–177.
7. Štěpán J, Payer J, Abrahámová J. Stratifikace léčby postmenopauzální osteoporózy. Prakt Lék 2004; 84: 500–506.
8. 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.
9. Štěpán JJ, Alenfeld F, Boivin G, et al. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. Endocr Regul. 2003; 37: 225–238.
10. 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.
11. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. 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.
12. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. Bone. 2003; 33: 522.
13. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. J Bone Miner Res. 2005; 20: 1514.
14. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 2006; 355: 125.
15. 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.
16. 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.
17. Sawka AM, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. BMC Musculoskelet Disord. 2005; 6: 39.
18. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risendronate 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.
19. 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: 333–340.
20. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. J Bone Miner Res. 2009; 24: 719.
21. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. Arch Intern Med. 2005; 165: 1743.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Eisman JA, Civitelli R, Adams 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.
26. 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.
27. 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.

28. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. N Engl J Med. 2012; 367: 1714–1723.
29. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. FREEDOM Trial. Engl J Med. 2009; 361: 756.
30. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1727.
31. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. Osteoporos Int. 2015; [v tisku].
32. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. Osteoporos Int. 2013; 24: 227–235.
33. Genant HK, Libanati C, Engelke K, et al. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. Bone. 2013; 56: 482–488.
34. Orwoll E, Tegljbjærg CS, Langdahl BL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 3161.
35. Langdahl BL, Tegljbjærg CS, Ho PR, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 1335–1342.
36. Iranikhan M, Stricker S, Freeman MK. Future of bisphosphonates and denosumab for men with advanced prostate cancer. Cancer Manag Res. 2014; 6: 217–224.
37. Chavassieux P, Meunier PJ, Roux JP, et al. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387 osteoporotic women: randomized comparison to alendronate. J Bone Miner Res. 2014; 29: 618–628.
38. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Blake GM, Lewiecki EM, Kendler DL, et al. A review of strontium ranelate and its effect on DXA scans. J Clin Densitom. 2007; 10: 113.
43. 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.
44. 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.
45. Štěpán J. Monitorování léčby osteoporózy. Čes. Revmatol. 2007; 15: 91–98.

Článek přijat redakcí: 14. 7. 2015

Článek přijat k publikaci: 2. 9. 2015

MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

3. interní klinika

1. lékařské fakulty UK a VFN

U Nemocnice 1, Praha 2, 128 00

vit.zikan@vfn.cz