

Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy

Zpracoval výbor Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně v únoru 2003

Doba platnosti je omezena vydáním dalšího stanoviska SMOS, které je předpokládáno v roce 2004

Koordinátor materiálu: V. Palička

Pracovní skupina SMOS pro přípravu materiálu: M. Bayer, V. Palička, J. Štěpán, V. Vyskočil

Autorský kolektiv:

M. BAYER, J. BLAHOŠ, P. BROULÍK, R. DOLEČEK, J. DONÁT, S. HAVELKA, P. KASALICKÝ,
Š. KUTÍLEK, V. PALIČKA, J. ŠTĚPÁN, K. TRNAVSKÝ, V. VYSKOČIL, H. WILCZEK

Korespondence: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Osteocentrum Fakultní nemocnice Hradec Králové, 500 05 Hradec Králové

Osteoporóza je významným onemocněním masového výskytu, a představuje závažný zdravotní a sociální problém. Je to generalizované systémové onemocnění skeletu, charakterizované zhoršenou mechanickou odolností kostí. Zhoršená mechanická odolnost kosti je důsledkem změn množství a kvality kostní hmoty, a predisponuje ke zvýšenému riziku zlomenin. V České republice osteoporóza postihuje 15 % mužů a 33 % žen ve věku nad 50 let a 39 % mužů a 47 % žen ve věku nad 70 let. Celkově osteoporóza postihuje více než 5 % obyvatel. Důsledkem tohoto onemocnění jsou zlomeniny, zejména obratlů a kyčle. Tyto zlomeniny významně zhoršují kvalitu a zkracují délku života. Věkově specifická incidence zlomenin kyčle se za posledních 20 let v České republice zdvojnásobila a tuto zlomeninu každoročně utrpí 4 % všech žen starších 85 let. Tyto zlomeniny vedou u pětiny postižených osob během prvního roku po úrazu k úmrtí a až u poloviny nemocných k závislosti na dopomoci. Zlomeninám lze předejít vhodnými opatřeními. Ta se týkají včasné identifikace osob se zvýšeným rizikem osteoporózy a zlomeniny, opatření k eliminaci ovlivnitelných faktorů rizika, medikamentózních opatření, a konečně ověření účinnosti těchto opatření. To je předmětem následujících doporučených postupů.

Toto doporučení bylo zpracováno na základě publikovaných stanovisek Světové zdravotnické organizace, Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF), Americké asociace pro klinickou endokrinologii, a Kanadské společnosti pro osteoporózu a stanoviska Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti JEP.

Rozhodnutí o vyšetření pro zjištění osteoporózy vychází z údajů o věku pacienta, o rizikových faktorech osteoporózy v rodinné a osobní anamnéze vyšetřované osoby, a z výsledků klinického vyšetření. Klinické rizikové faktory osteoporózy samy o sobě nepostačují pro stanovení diagnózy tohoto onemocnění. Faktory uvedené v *tabulce 1* je doporučeno posuzovat u všech žen po menopauze a u mužů starších 50 let. Při zjištění alespoň jednoho závažného faktoru, případně dvou méně závažných faktorů, je vhodné zajistit vyšetření, cílená na ověření osteoporózy. Osteodenzitometrie má opodstatnění jen u osob, které mají zájem o případně potřebná preventivní nebo léčebná opatření.

Osteodenzitometrické vyšetření identifikuje osoby s nízkou kostní hmotou. U osob bez prodělané zlomeniny je denzita kostního minerálu (BMD) nejlépe kvantitativně hodnotitelným prediktorem osteoporotické zlomeniny. Výsledky osteodenzitometrického vyšetření se vyjadřují jako T-skóre (počet směrodatných odchylek od průměru BMD u mladých zdravých osob téhož pohlaví) nebo jako Z-skóre (počet směrodatných odchylek od průměru BMD

u stejně starých osob téhož pohlaví). Pokud je Z-skóre nižší než -2 , je vždy třeba vyloučit sekundární osteoporózu. Každé snížení BMD o jednu směrodatnou odchylku zhruba zdvojnásobuje riziko zlomeniny. Hodnoty T-skóre mezi -1 a $+2,5$ se považují za zcela normální a není třeba dalších opatření. Při osteopenii (T-skóre mezi -1 a $-2,5$) závisí rozhodnutí o vhodnosti diferenciální diagnostiky snížené BMD na zvážení klinického stavu a dalších rizikových faktorů zlomenin. Osteodenzitometrický nález osteoporózy (T-skóre nižší než $-2,5$, podle doporučení IOF v celkovém proximálním femuru, zpravidla také v bederní páteři, krčku femuru a/nebo v distálním předloktí) vyžaduje diferenciální diagnostiku, vyšetření a posouzení dalších rizikových faktorů zlomenin. Kritérium T-skóre při hodnocení stupně úbytku kostní hmoty lze uplatňovat výhradně u osob vyšetřených pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA) v uvedených místech skeletu.

BMD vypovídá o riziku zlomeniny v měřeném úseku skeletu lépe, než o riziku zlomeniny v jiném místě. Měření BMD pomocí DXA je po korekci na věk neúčinnějším vyjádřením rizika zlomeniny u žen po menopauze. U mužů není situace prozatím definitivně uzavřená, prozatím je doporučeno vyjádření odchylky naměřené BMD od průměrné hodnoty BMD u referenční populace mladých zdravých mužů (T-skóre).

Měření BMD v proximálním femuru vypovídá o riziku zlomeniny kyčle prokazatelně lépe (relativní riziko na každou změnu BMD o jednu směrodatnou odchylku je 2,4) než ultrazvukové vyšetření patní kosti (relativní riziko 1,6). DXA osového skeletu (bederní páteře, proximálního femuru a nebo celotělově) je preferenční metodou pro stanovení rizika zlomeniny. Měření BMD rtg absorpciometrií periferního skeletu je přijatelnou alternativou pouze pokud není dostupná DXA centrálního skeletu. Předpokladem diagnostiky pomocí osteodenzitometrie periferního skeletu a kvantitativní výpočetní tomografie páteře je užití vhodné prahové hodnoty T-skóre. Ultrazvuková vyšetření kosti nelze použít pro hodnocení BMD a stanovení diagnózy osteoporózy, ani pro monitorování účinnosti léčby.

Radiografické vyšetření hrudní a bederní páteře v boční projekci a bederní páteře v zadopřední projekci je nezbytné v indikovaných situacích k ověření prevalentních zlomenin obratlů a potvrzení nové zlomeniny, nelze ho však užít ke stanovení diagnózy osteoporózy.

Rizikové faktory zlomenin. Prokázaná zlomenina po 40. roce věku, nízká hodnota BMD, vyšší věk, údaj o osteoporotické zlomenině u matky, otce nebo sourozenců a častější pády (zvažovat lze také zrychlený úbytek kostní hmoty, výšku těla u žen nad 168 cm a kouření) disponují ke zvýšenému riziku zlomeniny a jsou

proto vodítkem při rozhodování o preventivních a léčebných opatřeních. Riziko zlomenin, o kterém vypovídá BMD, je nutné hodnotit s přihlédnutím k dalším rizikovým faktorům zlomenin.

Klinická diagnóza osteoporózy se považuje za prokázanou jednak u osob s BMD nižší než $-2,5$ T-skóre, ale také u pacientů s osteopenií, kteří utrpěli osteoporotickou zlomeninu po 40. roce věku. Za zlomeninu obratle se považuje snížení výšky obratle o 20 % (příp. proti výšce měřené stejným způsobem na sousedících obratlech), pokud lze vyloučit jiný důvod deformity. Je nutné zvažovat kumulativní charakter výpovědi výše uvedených faktorů o riziku zlomeniny.

Diferenciální diagnostika. Před vyslovením klinické diagnózy osteoporózy je nutné vyloučit jiné metabolické nebo nádorové osteopatie. Stanovení diagnózy postmenopauzální osteoporózy vyžaduje diferenciální diagnostiku sekundární osteoporózy. Součástí klinického vyšetření proto má být základní hematologické vyšetření, stanovení koncentrace kreatininu, vápníku, fosforu, albuminu, TSH a katalytické aktivity ALT, GMT a ALP v séru, elektroforetické vyšetření bílkovin séra a vylučování vápníku a fosfátů močí. U mužů je doporučeno vyšetření koncentrace testosteronu, dle možnosti preferenčně volného testosteronu v séru. Při diferenciální diagnostice osteopatií je v indikovaných případech vhodné vyšetřit sérové koncentrace parathormonu, 25-hydroxyvitaminu D, močový volný kortisol. V indikovaných případech je třeba zajistit kostní biopsii po dvojím značení tetracyklinem. Vyšetření biochemických markerů kostní remodelace je odůvodněno k diferenciální diagnostice vysokoobratových osteopatií, k upřesnění rizika zlomeniny u starších žen, a před zahájením a během léčby k ověření účinků léčby na kostní metabolický obrat (pokud byla výpověď markeru při zvoleném způsobu léčby mezinárodně validována a pokud jsou dodržena kritéria kontroly kvality a provedení testu). Stejně jako osteodenzitometrii, tak i biochemická vyšetření je doporučeno preferenčně provádět na pracovištích se zajištěnou interní i externí kontrolou kvality.

Monitorování léčby. BMD má být vyšetřena vždy před zahájením léčby osteoporózy. Opakované vyšetření BMD v časových intervalech, zohledňujících nepřesnost měření, vypovídá o rychlosti změny množství kostního minerálu a proto i při léčení nemocných s osteoporózou potvrzuje účinek léčby na množství kostního minerálu. Pro posouzení změny BMD v čase lze užít jen osteodenzitometrii s pravidelnou kontrolou kvality měření (s dokumentovanou nejmenší významnou změnou pro daný přístroj a daného operátora), a měření provádět vždy na téže přístroji. Při užití antiosteoporopních léků dochází ke změně BMD axiálního i periferního skeletu, která však nemusí být vždy v přímém vztahu ke změně rizika zlomeniny.

Prevence a nefarmakologická terapie

Cílem preventivních opatření je dosáhnout maximálního množství kostní hmoty během dětství a dospívání, v dospělosti bránit ztrátám kostní hmoty v důsledku nevhodného životního stylu a rozvoji sekundární osteoporózy při některých onemocněních.

Všeobecné zásady:

Dostatečný příjem kalcia v dietě (doporučená denní dávka: dospívající 1 300–1 500 mg, dospělý do 50 let 1 000 mg, dospělý nad 50 let 1 200–1 500 mg, těhotné a kojící ženy 1 200 mg).

Pokud nelze dosáhnout doporučené dávky úpravou jídelníčku, je třeba vápník dodávat formou farmak. Je prokázáno, že dostatečný příjem kalcia významně zvyšuje nárůst kostní hmoty zejména u fyzicky aktivních dětí.

Saturace organismu vitaminem D (doporučená denní dávka 400 IU, nad 50 let věku 800 IU).

Protože intenzita slunečního svitu v našich geografických podmínkách není v průběhu roku dostačující, je vhodné zvláště v zimních měsících vitamin D dodávat: u rostoucího organismu, u paci-

entů s onemocněním, jež by mohlo vést k jeho deficitu a u všech seniorů bez rozdílu. Nelze-li zajistit denní podávání vitamínu D, je u dospělých možné použít jedné nárazové injekční dávky na počátku zimního období.

Udržování tělesné hmotnosti přiměřené výšce postavy (nevhodná je zejména neúměrně nízká hmotnost).

Věku přiměřená fyzická aktivita

Fyzická aktivita (zejména rychlá chůze, běh, tanec, poskoky, gymnastika) prokazatelně vede ke zvýšení množství kostní hmoty a denzity kostního minerálu u vyvíjejícího se skeletu a snižuje ztrátu kostní hmoty v oblasti bederní páteře i proximálního femuru u postmenopauzálních žen.

Prevence pádů u seniorů

Cílené cvičení pro seniory, zaměřené na chůzi, udržení svalové síly a rovnováhy je v prevenci pádů prokazatelně účinné. Prevence pádů je multifaktoriální, patří k ní úprava prostředí (podlahy, prahy), zdravotní pomůcky (hole, brýle), korekce ostatní medicíny apod.

Vyloučení nikotinu, nadměrného příjmu alkoholu a kofeinu.

Všechna uvedená opatření jsou považována za preventivní a nefarmakologickou intervenci současně a měla by být uplatňována i v průběhu farmakologické léčby postmenopauzální osteoporózy.

Farmakologická terapie

Cíle léčby:

- zabránit zlomeninám,
- udržet množství a kvalitu kostní hmoty, nebo dosáhnout jejich úpravy,
- zmírnit klinické důsledky fraktur a deformit skeletu,
- zachovat tělesnou zdatnost.

Kdo má být léčen

Farmakologická léčba postmenopauzální osteoporózy je určena pro:

- ženy s osteodenzitometricky dokumentovanou osteoporózou (BMD T-skóre $-2,5$ a nižší),
- ženy se sníženou denzitou kostního minerálu, utrpěly-li osteoporotickou zlomeninu.

Riziko zlomeniny, o němž denzita kostního minerálu vypovídá, je třeba u každého pacienta hodnotit individuálně, především s ohledem na věk a prodělané zlomeniny.

Kalcium a vitamin D

Podávání kalcia a vitamínu D je základním léčebným opatřením a je považováno za nedílnou součást všech dále uvedených terapeutických postupů.

Dostupné formy

Vápník je nejvhodnější ve formě karbonátu nebo citrátu, vitamin D ve formě cholecalciferolu. Aktivní metabolity vitamínu D (1 alfa hydroxy vitamin D a calcitriol) jsou indikovány pro léčbu involuční osteoporózy, pokud léčba vitaminem D a vápníkem nemá prokazatelné účinky na klinické a laboratorní projevy onemocnění (zejména pokud přetrvává sekundární hyperparatyreóza).

Dávkování a doba terapie

Dávkování kalcia je individuální podle složení jídelníčku. Celkový příjem kalcia by rozhodně měl dosáhnout doporučené denní dávky pro daný věk a pohlaví (viz prevence). Suplementace cholecalciferolem se pohybuje od 400 do 800 IU denně. Nelze-li zajistit denní podávání vitamínu D, je u dospělých možné použít jedné nárazové injekční dávky na počátku zimního období.

Trvání terapie není omezeno.

Účinnost

Je prokázáno, že suplementace kalcem v dávce 500–1 000 mg denně a vitaminem D v dávce 400–800 IU denně může snížit ztrátu kostní hmoty u žen, jež jsou déle než pět let po menopauze. Po-

kles počtu fraktur byl při podávání kalcia a vitamínu D doložen u žen starších 75 let.

Vedlejší účinky

Při terapii kalcie se může objevit obstipace a meteorismus, častěji při použití karbonátu. Hyperkalciurie se při dávkách pod 2 g denně vyskytuje výjimečně.

Tabulka 1
Rizikové faktory osteoporózy, které jsou indikací
pro vyšetření osteoporózy

• Prokázaná zlomenina obratle, snížení tělesné výšky od 25 let o více než 3 cm.
• Zlomenina po 40. roce věku.
• Podezření na osteoporózu vyslovené na základě rtg vyšetření.
• Časté pády.
• Rodinná anamnéza osteoporotické zlomeniny (zejména zlomeniny kyčle u osob v přímém příbuzenském vztahu v 1. i 2. generaci).
• Po více než 5 letech od menopauzy, pokud není užívána hormonální substituční léčba.
• Po menopauze, pokud ženy končí hormonální substituční léčbu, mají další rizikové faktory a dosud nebyly osteodenzitometricky vyšetřeny.
• Fyzická inaktivita
• Body mass index < 19 kg/m ² , resp. hmotnost pod 57 kg u žen.
• Hmotnost těla proti stavu ve 25 letech nižší o více než 10 %.
• Věk nad 65 let.

Endokrinní a metabolická onemocnění

• Léčba kortikosteroidy v denní dávce ekvivalentní více než 2,5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce. BMD se má vyšetřit vždy už před zahájením léčby kortikosteroidy.
• Primární hyperparatyreóza.
• Hypogonadismus, sekundární amenorea trvající déle než rok.
• Anorexia nervosa.
• Prodělaná hyperfunkce štítné žlázy.

Poruchy výživy

• Malabsorpční syndromy, malnutrice, chronická onemocnění jater, stavy po operaci žaludku, nízký příjem vápníku potravou, špatné zásobení vitamínem D.
• Alkoholismus.

Jiné příčiny sekundární osteoporózy

• Osteogenesis imperfecta.
• Mnohočetný myelom.
• Mastocytóza.
• Stav po transplantaci orgánů.
• Dlouhotrvající imobilizace.
• Revmatoidní artritida
• Chronická antikonvulzivní léčba.
• Dlouhodobá léčba heparinem, cytostatiky, antacidy, hormony štítné žlázy, analogy GnRH.

Kontraindikace

Kontraindikací léčby kalcie je hyperkalciurie nekorigovatelná thiazidy.

Bisfosfonáty

K léčbě postmenopauzální osteoporózy je v České republice registrována kyselina alendronová a risedronová.

Alendronát

Dostupné formy

Alendronát je k dispozici v tabletách po 10 mg (denní podávání) nebo 70 mg (podávání jednou týdně). Tablet je třeba požit na lačno a zapít dostatečným množstvím obyčejné vody; a to nejméně 30 min. před jídlem, nápoji a jinými perorálními farmaky. Nejméně 30 min. po požití tablety by měla pacientka zůstat ve vzpřímené poloze (sed, stoj).

Dávkování a doba terapie

K terapii postmenopauzální osteoporózy se používá dávka 10 mg per os jednou denně, tentýž efekt na změnu denzity kostního minerálu a biochemických markerů byl prokázán u dávky 70 mg per os jednou týdně.

Doba trvání terapie není přesně určena. Nejpozději po dvou letech je potřeba podle terapeutického účinku zhodnotit další terapii. Snížení rizika zlomenin u žen s dokumentovanou osteoporózou bylo prokázáno při léčbě trvající 1–4 roky, denzita kostního minerálu se v páteři zvyšovala při léčbě trvající 7 let.

Účinnost terapie

Je prokázáno, že alendronát u nemocných s postmenopauzální osteoporózou snižuje ztrátu kostní hmoty a zvyšuje denzitu kostního minerálu v axiálním i periferním skeletu. Snižuje riziko vertebrálních i nonvertebrálních zlomenin (proximální femur, předloktí) o 40–50 %. Pozitivní vliv alendronátu na denzitu kostního minerálu v oblasti páteře a proximálního femuru přetrvával u starších pacientek nejméně dva roky po vysazení terapie.

Vedlejší účinky

K možným vedlejším účinkům léčby patří dráždění horní části gastrointestinálního traktu. Popsáno bylo pálení žáhy a nepříjemné pocity při polykání, výjimečně eroze v jícnu, ulcerace a krvácení. Vážnější obtíže se objevují asi u 0,1 promile léčených osob. Přítomnost závažných vedlejších účinků je důvodem k přerušení terapie. Údaje o bezpečnosti léčby delší než sedm let nejsou k dispozici.

Kontraindikace

Mezi kontraindikace léčby alendronátem patří kromě jeho nesnášenlivosti i neschopnost dodržet režim podávání (viz formy léku), hypokalcémie nebo abnormita jícnu způsobující zpoždění průchodu tablety. Relativní kontraindikací je onemocnění horní části gastrointestinálního traktu a těžší renální insuficience (clearance kreatininu pod 0,6 ml/s).

Risedronát

Dostupné formy

Risedronát je k dispozici ve formě 5 mg tablet. Tablet je třeba požit na lačno a zapít dostatečným množstvím obyčejné vody; a to nejméně 30 min. před jídlem, nápoji a jinými perorálními farmaky. Nejméně 30 min. po požití tablety by měla pacientka zůstat ve vzpřímené poloze (sed, stoj).

Dávkování a doba terapie

K terapii postmenopauzální osteoporózy se používá dávka 5 mg per os jednou denně. Účinnost léčby risedronátem na snížení rizika zlomenin a denzitu kostního minerálu byla doložena při léčbě trvající po tři roky. Nejpozději po dvou letech je potřeba podle terapeutického účinku zhodnotit další terapii.

Účinnost terapie

Je prokázáno, že risedronát u nemocných s postmenopauzální osteoporózou zvyšuje denzitu kostního minerálu v oblasti páteře a proximálního femuru a snižuje riziko vertebrálních i nonverteb-

rálních fraktur o 30–50 %. Dosud nebyla přesně stanovena míra změny kostní hmoty po ukončení terapie.

Vedlejší účinky

Výskyt vedlejších účinků se při léčbě risedronátem nelišil od placebové skupiny. Zda působí na gastrointestinální trakt odlišně než alendronát, není známo. Údaje o bezpečnosti léčby delší než tři roky nejsou k dispozici.

Kontraindikace

Kontraindikací terapie je nesnášenlivost risedronátu a hypokalémie.

Bisfosfonáty patří mezi léky volby pro postmenopauzální ženy s dokumentovanou osteoporózou, zejména v případě fraktury obratle v osobní anamnéze.

Kalcitonin

Dostupné formy

V ČR jsou registrovány přípravky kalcitoninu k terapeutickému užití ve formě injekční (s.c. nebo i.m. aplikace) a ve formě nasálního spreje. Injekční forma je registrována ve formě 50 IU a 100 IU dávek, nasální forma je dostupná ve formě 100 IU a 200 IU v jedné dávce.

Dávkování a doba terapie

Injekční aplikace má častější vedlejší účinky (nausea, flush) než forma nasálního spreje; i u té se však vzácně objevují příznaky flushu. Nejsou-li zvláštní důvody, je preferována forma nasálního spreje. Obvyklá terapeutická dávka je 200 IU denně, bez pauz. Optimální doba podávání není přesně známa, doporučené podávání kalcitoninu je nejméně 2 roky. Další podávání je vázáno na zhodnocení terapeutického účinku.

Účinnost terapie

Četné prospektivní, randomizované a placebem kontrolované studie prokázaly terapeutický efekt kalcitoninu v léčbě osteoporózy. Antiresorpční efekt je vyjádřen vzestupem denzity kostního minerálu především v oblasti bederní páteře, nejednotné jsou údaje o vzestupu denzity kostního minerálu v oblasti proximálního femuru. Rozsáhlá pětiletá studie prokázala pokles incidence nových vertebrálních fraktur o 36 % při dávce 200 IU formou nasálního spreje denně; pokles incidence fraktur proximálního femuru a jiných nevertebrálních fraktur nebyl prokázán. Snížení rizika zlomenin při denním podávání 100 IU nebo 400 IU nebylo prokázáno.

Přidatným pozitivním efektem terapie kalcitoninem je jeho analgetický účinek.

Vedlejší účinky

Injekční forma má vedlejší účinky až ve 20 %. Obvykle jsou charakterizovány nauzeou, lokální reakcí v místě aplikace a generalizovanou cévní reakcí typu flashe. Nasální forma má vedlejší účinky velmi vzácně, reprezentované obvykle rhinitidou a nasálním dyskomfortem.

Kontraindikace

Kontraindikací injekční i nasální formy kalcitoninu je precitlivělost a alergická reakce.

Kalcitonin je lékem volby především u bolestivého syndromu v důsledku osteoporotické fraktury obratle nebo u osteoporózy provázené bolestivým syndromem, nereagujícím na běžnou analgetickou terapii a při Sudekově syndromu.

Selektivní modulatory estrogenních receptorů (SERM)

Dostupné formy

Ze skupiny selektivních modulatorů estrogenních receptorů (SERM) je v ČR registrován pro léčbu osteoporózy raloxifen v tabletové formě (60 mg) pro perorální podání.

Dávkování a doba terapie

Doporučená denní dávka raloxifenu je 60 mg denně per os. Op-

timální doba podávání není přesně známa, účinek a bezpečnost je dokumentována po dobu nejméně 40 měsíců. Nejpozději po dvou letech je potřeba podle terapeutického účinku zhodnotit další terapii.

Podávání raloxifenu může akcentovat nebo revokovat menopauzální symptomy, zejména v prvních letech po menopauze.

Účinnost terapie

Rozsáhlé randomizované studie potvrzují antiresorpční účinnost raloxifenu v dávce 60 mg denně po dobu 4 let. Podávání raloxifenu signifikantně zvyšuje denzitu kostního minerálu jak v oblasti bederní páteře, tak v oblasti proximálního femuru. Riziko vertebrálních fraktur klesá při této terapii o 30–50 %, pokles incidence fraktur proximálního femuru a jiných extravertebrálních fraktur nebyl prokázán.

K dalším příznivým efektům terapie patří pokles koncentrace cholesterolu a LDL-cholesterolu v krevním séru (beze změny koncentrace HDL-cholesterolu), redukce výskytu karcinomu prsu s expresí estrogenních receptorů. Endometrium zůstává při léčbě raloxifemem atrofické a nezvyšuje se riziko nádorového onemocnění dělohy.

Vedlejší účinky

Raloxifen podobně jako estrogeny zvyšuje riziko tromboembolické choroby ve srovnání s placebem. K dalším vedlejšími účinkům, které se vyskytují zřídka, patří návaly horka (obdobné menopauzální) a křeče v lýtkách.

Kontraindikace

Raloxifen je kontraindikován u žen s možností otěhotnění, u žen s tromboembolickou chorobou a u alergií na raloxifen.

Selektivní modulatory estrogenních receptorů patří mezi léky volby pro postmenopauzální ženy s dokumentovanou osteoporózou, zejména v případě fraktury obratle v osobní anamnéze.

Suplementační terapie estrogeny

Dostupné formy

Estrogeny pro suplementační terapeutické podání jsou dostupné v ČR v mnoha typech a aplikačních formách. Jejich dávkování včetně aplikační formy se liší a nemůže být v plném rozsahu předmětem tohoto materiálu. K prevenci a terapii osteoporózy se používají konjugované estrogeny, esterifikované estrogeny a 17- β -estradiol.

Dávkování a doba terapie

Kontinuální, obvykle denní podávání nebo cyklické podávání je používáno k léčbě menopauzálních symptomů a důsledků estrogenního deficitu. K prevenci a eventuální terapii osteoporózy by mělo být podávání estrogenů zahájeno co nejdříve po menopauze. I pozdější nasazení terapie estrogeny však může korigovat estrogenní deficit a zabránit úbytku denzity kostního minerálu nebo jej zpomalit. Dávka estrogenů je individuální a měla by být volena dle klinického stavu pacientky. U žen se zachovanou dělohou musí být podávání estrogenů provázeno podáváním gestagenů. Zvláštní význam má podávání estrogenů u žen s předčasnou menopauzou nebo po kastraci žen ve fertilním věku.

Pro prevenci a léčbu osteoporózy je potřebné dlouhodobé podávání estrogenů, obvykle déle než pětileté. Je potřeba brát v úvahu skutečnost, že skončení terapie estrogeny se může objevit pokles denzity kostního minerálu jako po menopauze.

Nejsou-li kontraindikace není terapie estrogeny časově limitována, je-li indikována pro prevenci či terapii osteoporózy musí být efekt hodnocen nejpozději ve dvouletých intervalech.

Účinnost terapie

Epidemiologické prospektivní studie a metaanalýzy dat potvrzují, že dlouhodobé podávání estrogenů (více než 5 let) vede k signifikantně nižší incidenci osteoporotických fraktur obratlů, předloktí i proximálního femuru než u žen neléčených.

K dalším příznivým efektům léčby patří vzestup koncentrace HDL-cholesterolu v krevním séru při současném snížení koncentrace LDL-cholesterolu a cholesterolu celkového.

Vedlejší účinky léčby

Původní studie, potvrzující snížení mortality a kardiovaskulárních příhod při terapii estrogeny na 35–50 % byly zpochybněny velkými prospektivními studiemi, prokazujícími zvýšenou kardiovaskulární mortalitu. Velké prospektivní studie u žen léčených estrogeny v kombinaci s progestiny prokázaly zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací (o 29 %) v prvním roce a iktu (o 41 %) ve druhém až šestém roce terapie. Riziko invazivního nádorového onemocnění prsu se po 5 letech léčby zvyšuje o 26 %.

Podávání estrogenů může vyvolávat vaginální krvácení, zvyšuje riziko cholelitiázy a asi trojnásobně zvyšuje riziko tromboembolické příhody.

Kontraindikace

Kontraindikací podávání estrogenů je:

- známé nebo suspektní těhotenství,
- známý nebo suspektní karcinom prsu,
- známý nebo suspektní estrogen-dependentní tumor,
- aktivní tromboflebitida nebo tromboembolická příhoda (relativní kontraindikací je tromboembolická příhoda v anamnéze).

Estrogeny patří především mezi léky vhodné pro prevenci osteoporózy a jejího rozvoje v postmenopauzálním období. Jsou lékem volby u žen s předčasnou menopauzou (před 45. rokem věku). K léčbě osteoporózy je lze použít se zvažováním efektu terapie a možných rizik.

Fluoridy

Dostupné formy

Fluoridy jsou v ČR registrovány ve formě jednoduchých fluoridových solí nebo ve formě monofluorofosfátu, obvykle v kombinaci se solemi kalcia. Pro terapii osteoporózy jsou výhodnější přípravky s monofluorofosfátem.

Dávkování a doba terapie

Obvyklé dávkování je 15–25 mg fluoru denně. Vhodná je efervescentní forma. Přípravek se lépe snáší při podávání během jídla.

Doba terapie nemá známé limitace, obvyklý postup je 12 měsíců terapie a dva měsíce pauza.

Účinnost terapie

Účinnost přípravků fluoru na riziko zlomenin u žen s postmenopauzální osteoporózou nebyla prokázána a riziko nevertebrálních zlomenin je podle metaanalýzy při léčbě zvýšené.

Terapie fluoridy zvyšuje denzitu kostního minerálu, novotvořená kostní hmota však má jinou kvalitu a nižší mechanickou odolnost než zdravá kost.

Vedlejší účinky

Přípravky fluoru jsou často špatně tolerovány zažívacím traktem.

Kontraindikace

Mezi kontraindikace léčby fluoridy patří známá či suspektní osteomalacie, porucha funkce ledvin a jater.

Fluoridy jsou vhodné ke zvýšení kostní denzity se zohledněním údajů o účinnosti terapie.

Literatura

- Anonymous: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. Vol. 843. Geneva: World Health Organisation, 1994.
- Black DM, Palermo L, Nevitt MC et al. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:90–101.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al (FIT Research Group). Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118–4124.

- Brown JP, Josse RG, Canada TSACotOSO. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;12,Suppl.10:1–33.
- Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM et al. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry. *JAMA* 2001;286:57–63.
- Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM et al. Randomized controlled trial of a general practice programme of home based exercise to prevent falls in elderly women. *BMJ* 1997;315:1065–1069.
- Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS et al. A model of lifetime osteoporosis impact [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1922 Mar;152(3):655]. *Arch Intern Med* 1991;151:2026–32.
- Close J, Ellis M, Hooper R et al. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:93–97.
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *Lancet* 1993;341:72–5.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767–73.
- Dargent Molina P, Favier F, Grandjean H et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:145–9.
- Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 2000;11,Suppl.6:2–17.
- Faulkner KG, McClung MR. Quality control of DXA instruments in multicenter trials. *Osteoporosis Int* 1995;5:218–27.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy [VERT] Study Group). Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344–1352.
- Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP et al. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract* 2001;7:293–312.
- Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 2000;11:192–202.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001;12:989–95.
- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721–39.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al (Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group). Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437–1443.
- Lindsay R, Cosman F, Lobo RA et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3076–3081.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320–3.
- Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ et al. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate. *Am J Gastroenterol* 2000;95:634–640.
- MacKelvie KJ, McKay HA, Petit MA et al. Bone mineral responses to a 7 month randomized controlled, school-based jumping intervention in 121 prepubertal boys: associations with ethnicity and body mass index. *J Bone Miner Res* 2002;17:834–844.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254–9.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13:1915–23.
- Melton LJ, Atkinson EJ, Cooper C et al. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis Int* 1999;10:214–21.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–95.
- Petit MA, McKay HA, MacKelvie KJ et al. A randomized school-based jumping intervention confers site and maturity-specific benefits on bone structural properties in girls: a hip structural analysis study. *J Bone Miner Res* 2002;17:363–372.
- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al (Fosamax International Trial Study Group). Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999;9:461–468.
- Ravn P, Overgaard K, Huang C et al. Comparison of bone densitometry of the phalanges, distal forearm and axial skeleton in early postmenopausal women participating in the EPIC Study. *Osteoporosis Int* 1996;6:308–13.
- Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA et al (Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group). Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1492–1497.

- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy [VERT] Study Group). Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11:83–91.
- Riggs BL, Melton LJ. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002;17:11–4.
- Rosenthal L, Caminis J, Tenenhouse A. Calcaneal ultrasonometry: response to treatment in comparison with dual x-ray absorptiometry measurements of the lumbar spine and femur. *Calcif Tissue Int* 1999;64:200–4.
- Ross P, Huang C, Davis J et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 1995;16:325–32.
- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al (Alendronate Once-Weekly Study Group). Therapeutic equivalence of alendronate 70mg once-weekly and alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging* 2000;12:1–12.
- Stepan J, Havelka S, Kamberská Z, Bernátová M. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Mineralstoffwechsel* 2002;9:7–13.
- Stock JL, Bell NH, Chesnut CH III et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997;103:291–297.
- Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al (Phase III Osteoporosis Treatment Study Group). Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109–3115.
- Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996;11:293–7.
- Van Haastregt JC, Diederiks JP, van Rossum E et al. Effects of a programme of multifactorial home visits on falls and mobility impairments in elderly people at risk: a randomized controlled trial. *BMJ* 2000;321:994–998.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
- Wolff I, Van Croonenborg JJ, Kemper HCG et al. The effect of exercise training programs on bone mass: A meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1999;9:1–12.
- Woodhouse A, Black DM. BMD at various sites for the prediction of hip fractures: a meta analysis. *J Bone Miner Res* 2000;15,Suppl.1:145

Zajímavá kniha: JAK JSEM PŘEŽIL. ŽIVOT ČESKÉHO LÉKAŘE. Vítězslav Horn

Vydavatelství Šimon Ryšavý, Brno 2002, 276 stran, fotografie

Jsou to memoáry brněnského lékaře. Prof. MUDr. Vítězslav Horn, DrSc., se na bázi kvalifikace v patologii a ortopedii vypracoval v mezinárodně uznávaného odborníka v mikroskopické morfologii kosti a chrupavky.

S. H.