

# Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním

(Společné stanovisko České reumatologické společnosti  
a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu)

Společný materiál

České reumatologické společnosti (ČRS)  
a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS)

České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Vedení autorského kolektivu: O. Růžičková, M. Bayer, K. Pavelka, V. Palička

Glukokortikoidy jsou v revmatologii pro svůj protizánětlivý a imunosupresivní účinek nepostradatelnými a široce používanými léky. Avšak jejich podávání je spojeno s celou řadou nežádoucích účinků. Mezi nejzávažnější patří glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) [1,2] a s ní spojené fraktury [3,4]. V r. 1948 Hench poprvé aplikoval glukokortikoidy u revmatoidní artritidy a v r. 1960 Nordin publikoval studii, která se zabývala zvýšenou prevalencí vertebrálních fraktur u pacientů léčených glukokortikoidy. Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy představuje nejčastější formu sekundární osteoporózy [5,6]. Závažnost tohoto problému byla dokumentována mnoha studiemi, které prokázaly, že většina pacientů dlouhodobě léčených glukokortikoidy má nízkou kostní denzitu (BMD) a prevalence fraktur u těchto pacientů je 30–50% [7]. Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy je klinický problém, který vyžaduje pozornost jak z hlediska prevence vzniku, tak léčby [8].

Negativní vliv glukokortikoidů na kost je 3–4x výraznější v oblastech s převahou trabekulární kosti nad kostí kortikální a typicky probíhá ve dvou fázích. Nejrychleji ubývá kostní hmota na začátku terapie, v prvních 6–12 měsících podávání glukokortikoidů, později se pokles zpomaluje. Zpočátku může dosahovat úbytek kostní hmoty až několika procent měsíčně [9]. Úbytek kostní hmoty a četnost zlomenin jsou závislé jak na průměrné denní dávce, tak na délce podávání a celkové kumulativní dávce glukokortikoidu [10]. Histomorfometricky bylo zjištěno, že při glukokortikoidy indukované osteoporóze dochází k výraznému zúžení jednotlivých trabekul při zachování jejich celkového počtu a struktury. Z toho vyplývá i relativní reverzibilita kostních změn. Situace je samozřejmě závislá na produkci sexagenů.

Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy je v reumatologické praxi, u pacientů s chronickým zánětlivým onemocněním, častým problémem [11,12]. Tato onemocnění, která mohou propuknout již v dětství, či v časně dospělosti, tedy v době nárůstu BMD, mají negativní vliv na maximální dosažené množství kostní hmoty (peak bone mass PBM) a podílejí se na akceleraci ztráty kostní hmoty v dospělosti. K obecným příčinám poklesu množství kostní hmoty tak přistupuje vliv vlastního zánětlivého procesu léčeného glukokortikoidy, nízká fyzická aktivita, snížení expozice ultrafialovému (slunečnímu) záření a další.

Snížené množství kostní hmoty je hlavním rizikovým faktorem zlomenin. Osteodenzitometrickými vyšetřeními (např. DXA) se množství kostní hmoty měří jako kostní denzita, přesněji denzita kostního minerálu (BMD – bone mineral density) [13,14]. Zlomeniny jsou potom vlastním klinickým důsledkem osteoporózy. Jejich riziko progresivně narůstá s klesající hodnotou BMD. Při po-

klesu množství kostní hmoty pod hodnotu BMD – 2,5 SD (směrodatné odchylky od průměru mladých zdravých dospělých – tzv. T-skóre), narůstá u pacientů s primární osteoporózou riziko fraktury téměř exponenciálně. Proto byla tato hodnota přijata jako diagnostické kritérium osteoporózy. Křivka závislosti rizika fraktur na BMD u pacientů dlouhodobě léčených glukokortikoidy nabývá strmosti již při vyšších hodnotách BMD. Steroidní terapie tedy posouvá práh pro vznik fraktur výše, nejspíše na úroveň –1,5 SD v hodnotách T-skóre. Nárůst rizika fraktury těla obratle při poklesu BMD o 1 SD je u pacientů léčených glukokortikoidy přibližně dvojnásobný ve srovnání s populací bez steroidní léčby. Tento jev je způsoben změnou kvality kosti při léčbě glukokortikoidy, kterou absorpciometrické metody nejsou schopny detekovat. Prah pro vznik fraktur je u pacientů dlouhodobě užívajících glukokortikoidy posunut k vyšším hodnotám BMD. Ke zlomeninám u těchto pacientů dochází časněji, při hodnotách BMD ještě mimo pásmo osteoporózy [15,16].

## Patogeneze

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza je výsledkem snížené osteoblastické formace a zvýšené osteoklastické kostní resorpce. Mechanismus působení glukokortikoidu na kost zahrnuje několik oblastí [17,18,19].

1. **Inhibice kostní formace.** Při dlouhodobém podávání glukokortikoidů dochází ke zvýšené apoptóze osteoblastů a osteocytů. Aktivace specifických cytoplasmatických receptorů v osteoblastech je příčinou inhibice proliferace a diferenciace osteoblastů. V této fázi je typický pokles produkce osteokalcinu. Glukokortikoidy suprimují i stimulační autokrinní efekt prostaglandinů a růstových faktorů na maturaci osteoblastů. Sníží se tvorba kolagenu i nekolagenních proteinů kostní matrix.
2. **Ovlivnění kalciové homeostázy.** Glukokortikoidy redukuje absorpci vápníku i fosforu ve střevě. Tento děj je nezávislý na vitaminu D. Glukokortikoidy ve střevní sliznici účinkují prostřednictvím specifických receptorů. Dále dochází ke zvýšenému vylučování vápníku močí následkem přímého účinku na tubulární reabsorpci vápníku. Tyto děje vedou ke zvýšení koncentrace PTH v plasmě s následnou akcelerací kostní resorpce.
3. **Ovlivnění hladin pohlavních hormonů.** Glukokortikoidy inhibují sekreci gonadotropinů, ovariální a testikulární sekreci estrogeneru a testosteronu, sekreci androstendionu a dehydroepiandrosteronu z nadledvin. Deficit těchto anabolických hormonů, ať již vyvolaný přímým efektem glukokortikoidů či základním onemocněním, pro které jsou glukokortikoidy podávány,

hraje významnou roli v patogenezi glukokortikoidy indukované osteoporózy.

4. **Ostatní účinky.** Glukokortikoidy indukují vznik myopathie a svalové slabosti, čímž přispívají ke ztrátě kostní hmoty snížením zatěžování kostí svalovými kontrakcemi.

### Prevence a léčba kostní ztráty při léčbě glukokortikoidy

Tzv. bezpečná dávka glukokortikoidů z hlediska kosti nejspíše neexistuje. Každé podávání glukokortikoidů v dávce 5 mg a více po dobu delší než 3 měsíce musí být považováno za rizikové z hlediska metabolismu kostí a vyžaduje jeho posouzení. V zahraničí se situace v různých zemích mírně liší, nejčastěji se objevuje dávka 7,5 mg (např. Kanada) nebo 5 mg (např. USA) prednisonu (nebo ekvivalentu) denně a více po dobu delší než 3 měsíce. Zahájení antiosteoporotického režimu musí začít společně se zahájením léčby glukokortikoidy a musí trvat po celou dobu jejich podávání [12].

Strategie prevence glukokortikoidy indukované osteoporózy musí zahrnovat podání minimální dávky glukokortikoidu, která je ještě účinná, po dobu co možná nejkratší [20]. Alternativní způsoby aplikace glukokortikoidů se z osteologického hlediska neosvědčily. Samozřejmou součástí prevence kortikoidy indukované osteoporózy je snaha o potlačení aktivity základního zánětlivého onemocnění. Pacient musí být podrobně obeznámen s riziky spojenými s užíváním glukokortikoidů, aby bylo možno počítat s jeho aktivní účastí v preventivním, event. léčebném procesu, který zahrnuje i změnu životního stylu pacienta (dostatečný příjem vápníku v dietě, abstinence alkoholu a nikotinu, adekvátní fyzická aktivita, přiměřená tělesná hmotnost) [12].

Indikace, provedení a interpretace laboratorních vyšetření (vyloučení jiné sekundární osteoporózy, vyšetření fosfokalciového metabolismu a kostního obratu) a radiografických vyšetření se v případě GIOP prakticky neliší od osteoporózy primární a jsou uvedeny např. v doporučeních Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) na webové stránce [www.smos.cz](http://www.smos.cz). Uvádíme pouze shrnutí v tabulce 1. Pacienti s jakoukoli odchylkou v laboratorních testech, musí být dále podrobně vyšetřeni. Musíme se zvláště zaměřit na vyloučení event. hyperparathyreózy, poruch funkce štítné žlázy, osteomalacie, renální osteodystrofie, mnohočetného myelomu a dalších. U každého pacienta, který užívá prednison v dávce 5 mg/den a více (nebo ekvivalent) po dobu delší než 3 měsíce, nebo je tato léčba plánována, musí být také provedeno denzitometrické vyšetření bederní páteře a proximálního femuru. U starších pacientů mohou koexistovat degenerativní změny, které mohou falešně nadhodnocovat naměřené hodnoty BMD v oblasti bederní páteře. Všechna kontrolní měření musí být provedena na stejném přístroji. Kontrolní vyšetření je možno u pacientů užívajících glukokortikoidy opakovat za 6 měsíců, kdy již může být detekována kostní ztráta, tedy pokles BMD o více než představuje LSC (nejmenší signifikantní změna při měření na daném přístroji). U pacientů, kteří užívají léky k prevenci nebo léčbě GIOP, postačí DXA vyšetření 1x ročně. Jinak se indikace, provedení a hodnocení osteodenzitometrického vyšetření u GIOP prakticky neliší od primární osteoporózy.

Již v úvodu jsme zmínili problematiku diagnostiky osteoporózy dle denzitometrie. Rovněž jsme již uvedli, že v případě GIOP nabývá křivka závislosti rizika fraktur na kostní denzitě strmého tvaru při vyšších hodnotách BMD, než v případě osteoporózy primární. Tato hodnota BMD nejspíše odpovídá  $-1,5$  SD v T-skóře, nicméně je stále předmětem výzkumu. V neposlední řadě je také nutné respektovat ekonomickou situaci zdravotnictví dané země. Dle našeho názoru odpovídá T-skóre  $-1,5$  SD jako intervenční hodnota ekonomickým možnostem zdravotnictví České republiky a je v souladu se současným stavem medicínského poznání. Pouhá hodnota BMD (T-skóre  $\leq -1,5$ ) však nemusí být důvodem k zahájení léčby. Je potřeba zohlednit celkový zdravotní stav, podávanou

dávku glukokortikoidů a především rychlost změn BMD a hodnoty laboratorních markerů kostního obratu a jejich změn.

Diagnóza osteoporózy je dále stanovena tehdy, pokud pacient již utrpěl osteoporotickou zlomeninu. Za tu je považována zlomenina vzniklá spontánně nebo při nízké zátěži. Za takovou považujeme v praxi každou zlomeninu, která vznikne pádem z výšky ne vyšší, než je výška stojícího člověka, u pacienta staršího 40 let.

Vzhledem k možnosti vzniku myopathie a svalové slabosti při léčbě glukokortikoidy je vhodné, aby pacient byl vyšetřen kvalifikovaným rehabilitačním odborníkem a zařazen do odpovídajícího preventivního a terapeutického režimu. Péče musí být věnována i prevenci pádů. U všech pacientů na počátku glukokortikoidní terapie je nezbytné zahájit suplementaci vápníkem a vitamínem D, která by měla trvat po celou dobu léčby glukokortikoidy [12,16,21]. Další terapie vyplývá ze získaných výsledků provedených DXA vyšetření.

Jestliže vstupní hodnota BMD není nižší než  $-1,5$  SD v T-skóře, je vhodné u postmenopauzálních žen zvážit vhodnost a indikaci zahájit HRT. Další vyšetření a kontrola BMD a markerů kostního metabolismu při zahájení glukokortikoidní léčby by měla být provedena v odstupu 6 měsíců, při léčbě již déle trvající v odstupu jednoho roku. Při nálezů kontrolních hodnot BMD vyšších, stejných, nebo při poklesu o méně než LSC, není nutná změna terapie. Při signifikantním poklesu hodnot BMD je nutno ke stávající terapii přidat preventivní léčbu bisfosfonáty. Při léčbě premenopauzálních žen bisfosfonáty je nutno vzít v úvahu kontraindikaci takového medikace v těhotenství [12,16,21] a pokud těhotenství není vyloučeno.

Při vstupní hodnotě BMD v T-skóře  $-1,5$  SD až  $-2,5$  SD v oblasti bederní páteře a/nebo krčku femuru je vhodné u postmenopauzálních žen posoudit vhodnost HRT se zohledněním jeho pozitivního vlivu na metabolismus kostí. Při kontraindikaci HRT zahájit preventivní podávání bisfosfonátů. U premenopauzálních žen s nepravidelností menstruačního cyklu je vhodná jeho úprava [22], u ostatních premenopauzálních žen je vhodné preventivní podávání bisfosfonátů (alendronát 5 mg/den, risedronát 5 mg/den), stejně tak jako u mužů po úpravě event. hypogonadismu [16,21,23]. Při léčbě premenopauzálních žen bisfosfonáty je nutno vzít v úvahu kontraindikaci jejich podávání v těhotenství [12,16,21] a pokud těhotenství není vyloučeno. Další kontrola BMD a markerů kostního metabolismu při zahájení glukokortikoidní léčby by měla být provedena v odstupu 6 měsíců, při léčbě již déle trvající v odstupu jednoho roku. Při nálezů kontrolních hodnot BMD vyšších, stejných, nebo při poklesu o méně než LSC, není nutná změna terapie. Při poklesu hodnot BMD o více než LSC je nutná úprava stávající terapie.

Při vstupní hodnotě BMD v T-skóře nižší než  $-2,5$  v oblasti bederní páteře a/nebo krčku femuru, nebo při průkazu osteoporotické fraktury, je vhodné u postmenopauzálních žen posoudit vhodnost HRT a/nebo zahájit léčebné podávání bisfosfonátů (alendronát 10 mg/den nebo 70 mg/jeden den v týdnu, risedronát 5 mg/den nebo 35 mg/jeden den v týdnu). U premenopauzálních žen s nepravidelností menstruačního cyklu je vhodná jeho úprava a zahájení léčby bisfosfonáty (alendronát 10 mg/den nebo 70 mg/jeden den v týdnu, risedronát 5 mg/den nebo 35 mg/jeden den v týdnu), stejně tak jako u mužů po úpravě event. hypogonadismu [16,21]. Při léčbě premenopauzálních žen bisfosfonáty je nutno vzít v úvahu kontraindikaci jejich podávání v těhotenství [12,16,21] a pokud těhotenství není vyloučeno. Další kontrola BMD a markerů kostního metabolismu při zahájení glukokortikoidní léčby by měla být provedena v odstupu 6 měsíců, při léčbě již déle trvající v odstupu jednoho roku. Při nálezů kontrolních hodnot BMD vyšších, stejných, nebo při poklesu o méně než LSC není nutná změna terapie. Při poklesu hodnot BMD o více než LSC je nutné posoudit vhodnost dosavadní terapie.

Při kontraindikaci výše uvedené léčby je možné jako lék druhé

volby při glukokortikoidy indukované osteoporóze použít kalcitonin. Kalcitonin je pro svůj analgetický efekt, který byl dokumentován, vhodný při léčbě nových osteoporotických fraktur. Jeho po-

dávání by mělo trvat po dobu bolestivého syndromu (ne déle než 3 měsíce). V ojedinělých případech, u kachektických pacientů, lze použít léčbu anabolickými steroidy. Shrnutí v *tabulce 2*.

Tabulka 1

### Vstupní vyšetření při zahájení terapie glukokortikoidy

#### Anamnéza

podrobná anamnéza zaměřená na odhalení dalších event. odstranitelných rizikových faktorů osteoporózy

#### Klinické vyšetření

celkové vyšetření zahrnující změření tělesné výšky, hmotnosti, vhodný je test svalové síly, vyšetření rovnováhy, vyšetření zraku

#### Poučení pacienta

Vedlejší účinky léčby glukokortikoidy

Úprava životosprávy: dostatečný příjem vápníku v dietě

abstinence alkoholu

abstinence nikotinu

přiměřená fyzická aktivita

přiměřená tělesná hmotnost

prevence pádů

#### Laboratorní vyšetření

FW, krevní obraz + diferenciální rozpočet leukocytů, mineralogram, sérové hladiny albuminu, vápníku, fosforu, urey, kreatininu, katalytické aktivity ALT, ALP, GMT, elektroforetické vyšetření bílkovin séra, vylučování vápníku a fosforu močí, TSH, u mužů sérová hladina testosteronu (preferenčně volná forma), v indikovaných případech parathormon, 25-hydroxyvitamin D, volný močový kortizol, markery kostního obratu, a to jak kostní resorpce tak i novotvorby (např. CTx, P1NP, OC).

DXA bederní páteře a proximálního femuru

RTG vyšetření při podezření na osteoporotickou frakturu

Vstupní vyšetření rehabilitačním pracovníkem

Tabulka 2

### Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy

Pacient, který užívá glukokortikoidy (prednison 5 mg nebo více nebo jeho ekvivalent) po dobu delší jak 3 měsíce, nebo se u něho zahájení této léčby plánuje:

1. Vyloučení/omezení rizikových faktorů – kouření, nadměrného příjmu alkoholu a kofeinu, zajištění věku přiměřené tělesné aktivity, zajištění dostatečné hmotnosti (odpovídající tělesné výšce), prevence pádů u seniorů.
2. Podávat co nejnížší možnou dávku glukokortikoidu a kontrolovat zánětlivou aktivitu základního onemocnění.
3. Zahájit suplementaci kalcie.
4. Zahájit suplementaci vitaminem D (prohormony nebo aktivní metabolity).
5. Zvážit eventuelní hypogonadismus a pokud možno jej případně léčit.
6. Pokud je přítomna osteoporotická zlomenina:
  - bisfosfonát lékem volby (s opatrností u premenopauzálních žen), pokud není přítomen akutní algický syndrom způsobený zlomeninou (do 3 měsíců po fraktuře),
  - kalcitonin lékem druhé volby, pokud je přítomna kontraindikace nebo intolerance bisfosfonátu, lékem první volby, pokud je přítomen akutní bolestivý syndrom ze zlomeniny (do 3 měsíců po fraktuře).
7. Pokud je kostní denzita snižena – T-skóre menší než – 1,5 SD:
  - bisfosfonát lékem volby (s opatrností u premenopauzálních žen),
  - kalcitonin lékem druhé volby, pokud je přítomna kontraindikace nebo intolerance bisfosfonátu, lékem první volby, pokud je přítomen akutní bolestivý syndrom ze zlomeniny (do 3 měsíců po fraktuře),
8. Pokud je kostní denzita – T-skóre větší než – 1,5 SD:
  - opakovat osteodenzitometrické vyšetření za 6–12 měsíců.

## Léky pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy

Při přípravě těchto doporučení jsme mimo jiné vycházeli z doporučení pro prevenci a léčbu GIOP dle ACR – Americké revmatologické společnosti [21], z doporučení pro diagnostiku a léčbu osteoporózy dle Osteoporosis Society of Canada [22], z doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu postmenopauzální osteoporózy vydanými Společností pro metabolická onemocnění skeletu ČLS-JEP ([www.smos.cz](http://www.smos.cz)) a dalších. Ve shodě se současným stavem poznání jsme se řídili kritérii medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine) a jako hlavní kritérium účinnosti daného léku jsme hodnotili jeho schopnost snížit incidence zlomenin. Tato doporučení jsou pouhým návodem pro praxi a konečné rozhodnutí týkající se léčby vyplývá z rozhodnutí ošetřujícího lékaře a z informované diskuse mezi ním a pacientem.

## Kalcium a vitamin D

V roce 1996 publikoval Buckley s kolegy výsledky dvouleté randomizované kontrolované studie, která prokázala, že suplementace kalcie a vitaminem D zabránila úbytku kostní hmoty v oblasti bederní páteře a velkého trochanteru u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří užívali dlouhodobě nízkou dávku glukokortikoidu (průměrná dávka 5,6 mg prednisonu denně) [24]. U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, byl zaznamenán 2% úbytek kostní hmoty v oblasti bederní páteře a 0,9 % v oblasti velkého trochanteru, zatímco pacienti, kteří dostávali 1 000 mg kalcium karbonátu a 500 IU vitaminu D denně, dosáhli zvýšení kostní hmoty o 0,7 % v oblasti bederní páteře a 0,9 % v oblasti velkého trochanteru.

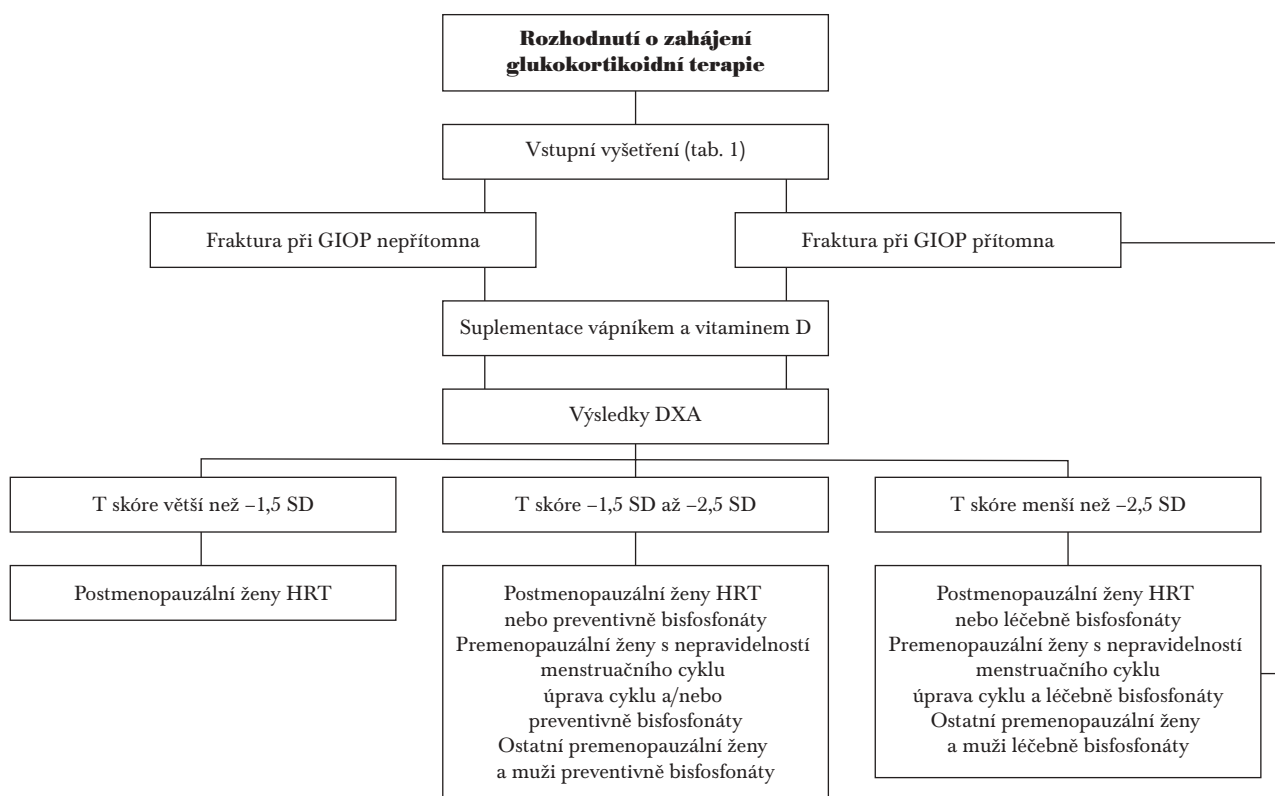
V jiné randomizované placebem kontrolované klinické studii

s alendronátem v léčbě GIOP (průměrná dávka prednisonu 11 mg denně) nedošlo k poklesu kostní denzity u pacientů v placebové větvi, kteří dostávali suplementaci kalcie 800–1 000 mg denně a vitaminem D v dávce 250–500 IU denně (pozn: u pacientů na alendronátu došlo ke vzestupu denzity) [23]. Podobné výsledky byly zaznamenány v placebem kontrolované studii s risedronátem v léčbě GIOP (průměrná dávka prednisonu 15 mg denně), ve které pacienti v placebové větvi dostávali 1 000 mg kalcia a 400 IU vitaminu D denně. Po 48 měsících léčby byla BMD v oblasti páteře a velkého trochanteru obdobná, jako na začátku studie [25]. Podobně u pacientů na začátku léčby glukokortikoidy v randomizovaných kontrolovaných studiích s aktivními metabolity vitaminu D (alfakalcidolem v dávce 1 µg nebo kalcitriolem v dávce 0,5–1 µg denně) přidávanými ke kalcii nedošlo k poklesu BMD oproti placebo přidanému ke kalcii [26,27].

Metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií s podáváním kalcia a vitaminu D prokázaly účinnost této léčby [28,29] a z ekonomické analýzy (cost-effectiveness neboli cena-užitek) vyplývá, že je tato terapie ekonomicky výhodná u pacientů s normální BMD [30].

Z výše uvedeného lze odvodit, že současné podávání kalcia a vitaminu D (ať aktivní nebo neaktivní metabolity) může zabránit ztrátě kostní hmoty u pacientů dlouhodobě užívajících glukokortikoidy do průměrné dávky 15 mg prednisonu denně, nikoliv však podávání kalcia samotného [26,31,32]. Proto by suplementace kalcie (1 000 mg/den) a vitaminem D (800 IU/den) měla být požadována u všech pacientů léčených glukokortikoidy. V případě podávání aktivních metabolitů vitaminu D, především při zahájení léčby glukokortikoidy, by měla být pečlivě monitorována kalcemie a kalcieurie. Nebezpečí vzniku hyperkalcemie a hyperkalcieurie je u aktivních forem vitaminu D vyšší, než u neaktivních forem.

Obr. 1  
Schéma postupu glukokortikoidní terapie



## Bisfosfonáty

Bisfosfonáty [21] jsou analoga pyrofosfátů, rezistentní vůči enzymatické hydrolyze, jež inhibují kostní resorpci zprostředkovanou osteoklasty. Díky vazbě P-C-P v základním vzorci se velmi silně váží na hydroxyapatitové krystaly mineralizované matrix [33]. Bisfosfonáty jsou látky lidskému tělu cizí, živé organismy nemají enzymatickou výbavu na jejich metabolizaci. Špatně se vstřebávají (1–10 %), vylučují se ledvinami a jediné místo, kde jsou vychytávány, jsou povrchy kostních trámčů, kde se dlouhodobě akumulují (desítky let). Podle typu bočního řetězce se bisfosfonáty dělí do tří generací. I. generace: etidronát, klodronát, II. generace: aminobisfosfonáty pamidronát, alendronát, III. generace: ibandronát, risedronát. Bisfosfonáty jsou velmi potentními inhibitory kostní resorpce, což se projevuje výrazným poklesem markerů kostního obratu, výrazným vzestupem kostní denzity a výrazným poklesem rizika zlomenin. Alendronát a risedronát jsou v současné době jedinými léky, které prokazatelně redukuje i četnost zlomenin proximálního femuru.

Výsledky pěti velkých randomizovaných kontrolovaných klinických studií prokázaly, že bisfosfonáty etidronát, alendronát a risedronát jsou účinné jak v prevenci, tak v léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy [23,25,31,32]. Při podávání bisfosfonátů byl u pacientů léčených glukokortikoidy zaznamenán signifikantní nárůst BMD bez ohledu na věk, pohlaví, menopauzální status žen, či základní onemocnění, pro které byly glukokortikoidy podávány. Jsou doposud jedinými léky, které prokazatelně snižují riziko vertebrálních fraktur u pacientů s GIOP.

V ČR jsou ze skupiny bisfosfonátů registrované pro léčbu osteoporózy alendronát a risedronát. V rámci prevence a léčby GIOP by u premenopauzálních žen, postmenopauzálních žen užívajících HRT a u mužů měl být alendronát podáván v dávce 5 mg denně a risedronát rovněž v dávce 5 mg denně. U postmenopauzálních žen, které neužívají HRT, by měl být alendronát podáván v dávce 10 mg denně, risedronát v dávce 5 mg denně. Vzhledem k velmi nízké střevní absorpci je nutno bisfosfonát užívat nalačno, 30 minut před následujícím jídlem a vzhledem k riziku vzniku jícnové eroze je nutno strávit 30 následujících minut ve vertikální poloze. Analogicky s primární osteoporózou lze očekávat, že podávání alendronátu 70 mg nebo risedronátu 35 mg jedenkrát týdně bude mít srovnatelný účinek. Studie s tímto dávkováním v prevenci nebo léčbě GIOP však nebyly provedeny.

## Hormonální substituční terapie estrogeny a testosteronem

U pacientů dlouhodobě léčených glukokortikoidy se může projevit hypogonadismus díky inhibici sekrece luteinizačního a folikuly stimulujícího hormonu, ale i díky přímému vlivu na produkci hormonů v ovariích a testes. Všichni pacienti léčení glukokortikoidy by správně měli být vyšetřeni vzhledem k možnosti vzniku hypogonadismu a při jeho průkazu by měli být adekvátně léčeni [21].

K potvrzení účinku HRT (hormonální substituční léčba) u žen v léčbě nebo prevenci GIOP existuje relativně málo klinických studií. V jedné studii byly postmenopauzální ženy s revmatoidní artritidou léčené prednisonem randomizovány k podávání HRT nebo placeba. U žen, které dostávaly HRT, došlo oproti kontrolní skupině k signifikantnímu (3–4 %) nárůstu BMD v oblasti bederní páteře. V oblasti krčku femuru se BMD ani v jedné skupině nezměnila [34]. V jiné randomizované kontrolované studii s injekčním parathormonem (PTH [1–34]), který byl podáván postmenopauzálním ženám dlouhodobě užívajícím nízkou dávku glukokortikoidu a HRT, nedošlo v kontrolní skupině (tedy bez PTH) po roce ke změně BMD v oblasti bederní páteře, kyčle a distálního radia [35].

Na základě těchto údajů lze předpokládat, že HRT je adekvátní prevencí kostní ztráty u postmenopauzálních žen léčených dlouhodobě glukokortikoidy v malé až střední dávce. Nemáme ovšem k dispozici data na účinnost HRT v prevenci GIOP u pacientek za-

hajujících léčbu glukokortikoidy nebo u pacientek dlouhodobě užívajících střední až vysoké dávky glukokortikoidů.

Od roku 2002 je hormonální substituční léčba u žen komplikována nežádoucími účinky, které předtím nebyly jednoznačně prokázány. Velká, prospektivní, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie (WHI) provedená v USA prokázala, že dlouhodobé užívání kombinované HRT bylo provázáno zvýšením relativního rizika ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, invazivního karcinomu mammy a žilní tromboembolické nemoci. Celkově převážila rizika léčby nad jejími přínosy [36]. Studie je nadále intenzivně analyzována.

V současné době je možno použít k suplementární léčbě mnoho typů estrogenů v různých aplikačních formách. Při prevenci a léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy se nejvíce užívají perorální a transdermální formy. U žen se zachovanou dělohou musí být podávání estrogenů provázáno podáváním gestagenů jako prevence proliferativních změn endometria a následného zvýšení rizika karcinomu. Při podávání HRT jsou nezbytné pravidelné gynekologické kontroly, včetně cytologických a mamografických vyšetření, dále kontroly biochemie séra.

Existuje jen velmi málo údajů o sekundárním hypogonadismu indukovaném glukokortikoidy u mužů. V jedné randomizované „crossover“ studii byl prokázán efekt substituční terapie testosteronem u 15 mužů léčených glukokortikoidy pro astma bronchiale [37]. Všichni muži měli před zahájením studie sníženou sérovou hladinu testosteronu. Po 12 měsících léčby (testosteron intramuskulárně 1x měsíčně) došlo k signifikantnímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře (5 %), ale nikoliv v oblasti kyčle. Testosteron současně změnil tendenci k relativnímu zvýšení zastoupení tukové tkáně, vyvolané glukokortikoidy. Dá se tedy odvodit, že muži s nízkou sérovou hladinou testosteronu užívající glukokortikoidy, by měli být léčeni substituční terapií [38]. Cílem je dosažení fyziologické hladiny testosteronu. Před zahájením léčby je nutné vyšetření k vyloučení karcinomu prostaty (minimálně vyšetření prostaty per rectum a hladina PSA) a dále je nutno v tomto směru provádět kontroly jedenkrát ročně. Léčba testosteronem u mužů starších 50 let může zvyšovat riziko vzniku karcinomu prostaty.

Ačkoliv u premenopauzálních žen léčených glukokortikoidy nebyly provedeny žádné léčebné studie s HRT, v observačních studiích měly premenopauzální atletky s poruchami menstruačního cyklu po podání perorálních kontraceptiv vyšší BMC (bone mineral content) a BMD než ženy, které perorální kontraceptiva neužívaly [39,40]. Lze z toho vyvodit, že premenopauzálním ženám, které mají po dobu užívání glukokortikoidů poruchy menstruačního cyklu, by měla být vyvinuta snaha o normalizaci cyklu.

Doposud nejsou k dispozici žádná data o účinnosti selektivních modulatorů estrogenových receptorů (SERM – selective estrogen receptor modulator) v prevenci a léčbě GIOP. Raloxifen, látka ze skupiny SERM, byla schválena pro prevenci a léčbu postmenopauzální osteoporózy [41,42]. Teoreticky by SERM mohl být účinný v prevenci kostní ztráty indukované glukokortikoidy u postmenopauzálních žen léčených glukokortikoidy, které mají kontraindikace nebo si nepřejí užívat HRT nebo jinou antiresorpční léčbu.

## Kalcitonin

Kalcitonin je peptidový hormon. Ačkoliv jeho fyziologický význam není přesně znám, ve farmakologických dávkách inhibuje aktivitu osteoklastů a působí proto jako antiresorpční látka. Kalcitonin byl zpočátku podáván v injekcích. Tento způsob aplikace byl zatížen řadou nežádoucích účinků, které limitovaly jeho dlouhodobé podávání v léčbě osteoporózy, a byly proto hledány jiné aplikační cesty. Aplikace pomocí nosního spreje způsobuje méně nežádoucích účinků. Lososí formy kalcitoninu jsou účinnější než humánní, a proto se stal standardní chemickou formou rekombinantní lososí kalcitonin [43,44,45].

Kalcitonin byl studován v léčbě i prevenci glukokortikoidy in-

dukované osteoporózy. Ve čtyřech studiích byl podáván lososí kalcitonin v nosním spreji a ve třech byl kalcitonin podáván injekční cestou [46–52]. V preventivních studiích kalcitonin zpomaloval kostní ztrátu způsobenou glukokortikoidy, ale nevedl k nárůstu BMD [47,48,52]. U pacientů s manifestní osteoporózou nebo u pacientů dlouhodobě léčených glukokortikoidy kalcitonin zvyšoval BMD [46,49–51]. V žádné studii nebylo primárním cílem sledovat vliv kalcitoninu na výskyt fraktur u pacientů s GIOP (22) a v metaanalýze 5 studií od Cranneyho a spol. bylo relativní poolované riziko vertebrální fraktury (RTG dokumentované) 0,71 (95% interval spolehlivosti 0,26–1,89) [53]. Vzhledem k tomu, že jsou v současnosti k dispozici léky, které prokazatelně snižují riziko fraktur u pacientů s GIOP, není kalcitonin považován obvykle za lék první volby (s výjimkou výrazného algického syndromu v prvních 3 měsících po fraktuře). Můžeme ho považovat za lék druhé volby u pacientů s nízkou BMD, kteří užívají dlouhodobě glukokortikoidy, a dále může být podáván pacientům, kteří si nepřejí nebo netolerují léčbu bisfosfonáty nebo mají kontraindikace jejich podávání. Kalcitonin nelze doporučit pro prevenci GIOP u pacientů, kteří zahajují léčbu glukokortikoidy.

### Léky s anabolickým účinkem

Jsou to látky, které stimulují kostní novotvorbu. Lems s kolegy uskutečnil randomizovanou kontrolovanou studii s fluoridy v léčbě GIOP (průměrná dávka prednisonu 15–22 mg denně) [54]. Podávali fluorid sodný (50 mg/den) nebo placebo, vždy se suplementaci kalcium a vitaminem D. Po dvou letech stoupla BMD v oblasti bederní páteře ve skupině léčené fluoridem o 2,2 %, zatímco v placebové skupině klesla o 3,0 %. V oblasti krčku femuru kostní denzita v obou skupinách klesla: v léčené skupině o 3,8 % a v placebové skupině o 3 %. Nebyl zaznamenán rozdíl v četnosti vertebrálních a periferních fraktur mezi léčenou a placebovou skupinou. V jiné studii byl srovnáván účinek kombinované léčby intermitentně podávaného etidronátu s fluoridem a kalcium (etidronát 400 mg/den po 2 týdny a následně 11 týdnů pauza a fluorid sodný 50 mg denně) a etidronátu s placebem a kalcium [55]. Po 2 letech stoupla BMD v oblasti páteře v první skupině o 9,3 % a ve skupině s placebem o 0,3 %. V oblasti krčku femuru kostní denzita v obou skupinách klesla, v první o 2,4 %, ve druhé skupině o 4,0 %. V první skupině, léčené kombinací fluoridu, etidronátu a kalcia, byla vyšší četnost fraktur, než ve skupině léčené etidronátem a kalcium samotným.

Výsledky obou studií však musí být interpretovány opatrně, protože počty zahrnutých pacientů byly malé. Celkově lze říci, že fluoridy u pacientů léčených glukokortikoidy zvyšují BMD v oblasti bederní páteře, ale nikoliv v oblasti kyčle. Dále je nutno si uvědomit, že nejsou z těchto malých randomizovaných klinických studií k dispozici adekvátní data, která by jednoznačně potvrzovala vliv fluoridů na snížení incidence vertebrálních fraktur. Fluoridy tedy nelze doporučit jako lék volby v prevenci nebo léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy.

Jinou látkou s anabolickým efektem na kostní tkáň je parathormon (PTH). V léčbě GIOP byl studován v jedné studii. Postmenopauzálním ženám s osteoporózou, které užívaly HRT a glukokortikoidy, zvýšil po jednom roce BMD v oblasti bederní páteře o 11 % [35]. V dalším roce pacientky nadále užívaly HRT, zatímco PTH byl vysazen. BMD v oblasti bederní páteře zůstala beze změn, v oblasti proximálního femuru (total hip) stoupla o 5 % nad výchozí úroveň [56]. V současnosti nejsou k dispozici data o účinnosti PTH (1–34 PTH) ve snížení rizika vertebrálních fraktur u pacientů léčených glukokortikoidy.

Anabolické steroidy jsou další skupinou látek s anabolickým účinkem na kostní tkáň, potenciálně účinnou v prevenci a léčbě GIOP. Jedna studie prokázala, že nandrolon dekanoát zvyšuje BMD v oblasti předloktí u pacientů s GIOP. Léčba byla ovšem provázena výraznými maskulinizačními nežádoucími účinky [57].

V jiné studii byl mužům s GIOP podáván medroxyprogesteron acetát, a to intramuskulárně v dávce 200 mg každých 6 týdnů po dobu 1 roku. Léčba výrazně zvyšovala BMD v oblasti bederní páteře (měřeno QCT) a snižovala hladinu hydroxyprolinu v moči a exkreci kalcia u léčených ve srovnání s kontrolní skupinou [58]. Další studie s medroxyprogesteron acetátem ovšem nebyly provedeny.

### Závěr

Vzniku glukokortikoidy indukované osteoporózy bychom měli předcházet a pokud nastane, měli bychom ji léčit (tabulka 2). Práh pro vznik fraktur je u pacientů dlouhodobě užívajících glukokortikoidy posunut k vyšším hodnotám BMD. Ke zlomeninám u těchto pacientů dochází časněji, při hodnotách BMD ještě mimo pásmo osteoporózy. Účinnost jednotlivých preparátů v příslušných skupinách pacientů definovaných hloubkou poklesu BMD lze ověřit pouze měřením BMD, což je u pacientů s glukokortikoidy indukovanou kostní ztrátou pouze hrubé měřítko. Intervenci rizikových faktorů bychom měli provést u všech pacientů užívajících glukokortikoidy ve výše uvedeném dávkování a tato opatření se prakticky neliší od primární osteoporózy (jak uvedeno např. v doporučení SMOS). Suplementaci kalcium v dávce 500–1 000 mg/den a vitaminem D v dávce 400–800 IU/den nebo aktivní formou vitaminu D (např. alfacalcidol v dávce 1 µg/den nebo kalcitriol v dávce 0,5 µg/den) bychom rovněž měli nabídnout všem pacientům, užívajícím glukokortikoidy k obnovení normální kalciové homeostázy. Tato kombinace se ukázala účinná v prevenci kostní ztráty u pacientů užívajících nízké až střední dávky glukokortikoidů, kteří mají normální hladinu pohlavních hormonů. U pacientů užívajících střední až vysoké dávky glukokortikoidů, zabraňuje účinně kostní ztrátě suplementace kalcium a podávání aktivní formy vitaminu D, nikoliv neaktivní forma vitaminu D se suplementací kalcia. Data o účinnosti v prevenci fraktur nejsou pro kombinaci kalcia a aktivní nebo neaktivní formy vitaminu D k dispozici.

Antiresorpční látky jsou účinné v léčbě glukokortikoidy indukované ztráty kostní hmoty. Všechny tyto látky zabráňují kostní ztrátě nebo mírně zvyšují kostní hmotu v oblasti bederní páteře a zachovávají ji na stejné úrovni v oblasti kyčle. I když neexistují randomizované kontrolované studie o účinnosti podávání HRT u žen nebo testosteronu u mužů v prevenci kostní ztráty indukované glukokortikoidy, ani o riziku vzniku rentgenologických vertebrálních fraktur, pacientům s hypogonadismem by terapie HRT (ženy) nebo testosteronem (muži) měla být nabídnuta.

Bisfosfonáty jsou účinné jak v prevenci, tak v léčbě kortikoidy indukované kostní ztráty. Ve velkých studiích bylo též prokázáno snížení incidence RTG verifikovaných fraktur u postmenopauzálních žen s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou. Preventivní terapie bisfosfonáty je doporučena u všech mužů a postmenopauzálních žen, u kterých bude zahájena dlouhodobá terapie glukokortikoidy (déle než 3 měsíce), dávkou vyšší než 5 mg prednisonu na den, či ekvivalentu, nebo u kterých již taková léčba trvá, při hodnotách BMD v oblasti bederní páteře a/nebo kyčle v T-skóre v rozmezí –1,5 SD až –2,5 SD.

Zatím existuje jen minimum informací o prevenci nebo léčbě GIOP u premenopauzálních žen. Nicméně i ony mohou při léčbě glukokortikoidy ztrácet kostní hmotu a podávání antiresorpčních látek by mělo být zvažováno. Pokud je u premenopauzální ženy podáván bisfosfonát, musí být zajištěna odpovídající antikoncepce.

Léky k prevenci nebo léčbě GIOP by měly být podávány po celou dobu léčby glukokortikoidy.

V situaci, kdy není k dispozici osteoanabolický preparát, stávající metody patrně dlouhodobě situaci neřeší. Anabolika by měla být vzhledem k mechanismu účinku v budoucnu preferována. Slibné vyhlídky přináší výsledky zatím nedokončených klinických studií s terapií přímo stimulující osteoblasty (zvl. PTH)

a s kombinacemi jednotlivých preparátů, které budou moci být použity k prevenci i léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy.

## Doplňěk

### Zásady prevence a léčby glukokortikoidy indukované osteoporózy u dětí a dospívajících

#### 1. Základní axiomy

Léčba glukokortikoidy je prokazatelně jedním z rizikových faktorů rozvoje dětské osteoporózy, v přítomnosti dalších faktorů se riziko sumuje.

Jakákoli forma aplikace glukokortikoidů může mít systémové účinky včetně negativního vlivu na skelet, je však pravdou, že inhalační léčba steroidy je považována za bezpečnější než celkové podávání.

**Neexistuje jednoznačné vymezení bezpečné dávky glukokortikoidů. Vnímavost je individuální a u rostoucího organismu se navíc může měnit v čase. Na rozvoj kostních změn má také v pediatrii vliv denní dávka glukokortikoidů, jejich kumulativní dávka a doba terapie.**

Standardním vyšetřením k diagnóze a monitorování terapie glukokortikoidy indukované osteoporózy dětí a dospívajících je v současné době pouze rtg denzitometrie bederní páteře, pomocnou metodou jsou laboratorní markery kostního obratu.

Prevence a terapie steroidní osteoporózy je u dětí a dospívajících nezbytná.

#### 2. Prevence

##### 2.1. Základní preventivní opatření

Je nutno je uplatňovat i během terapie. Patří k nim:

- 2.1.1. Maximální možná kompenzace základního onemocnění.
- 2.1.2. Každodenní věku přiměřená pohybová aktivita, včetně rehabilitační péče, je-li indikována.
- 2.1.3. Pravidelné sledování růstové křivky.
- 2.1.4. Dostatečný příjem kalcia (denní potřeba dle věku: 0–6 měs. 400 mg; 7–12 měs. 600 mg; 1–5 let 800 mg; 6–10 let 800–1 200 mg; 11–18 let 1 200–1 500 mg). Základní je úprava jídelníčku ve prospěch mléčných výrobků, event. lze podávat vápník ve formě farmak.  
Při farmakologické suplementaci je vhodná kontrola kalcie (sběr za 24 hod.) za 3–4 týdny po jejím zahájení, dále dle stavu.
- 2.1.5. Saturace organismu vitaminem D3 – cholekalciferolem. V našich podmínkách činí běžná denní potřeba 400–800 IU.
- 2.1.6. Omezit nealkoholické nápoje s nadbytkem cukrů a fosfátů, syčené kyslíčným uhlíkem. Vyloučit excesy alkoholu a kofeinu; nekouřit.

##### 2.2. Základní vyšetření

Před plánovanou dlouhodobou kortikoterapií (dávka odpovídající 0,16 mg/kg/den Prednisonu po dobu delší než tři měsíce, u astmatiků v případě zahájení léčby astmatu jakýmkoli inhalačním glukokortikoidem) by měly být vyšetřeny parametry krevního obrazu; mineralogram včetně kalcia a fosforu; urea, kreatinin; ALT, AST, GMT, ALP; TSH; případně další potřebná vyšetření dle stavu nemocného.

Použití laboratorní markery kostního obratu musí mít definované normální hodnoty pro dětský věk.

##### 2.3. Denzitometrie skeletu

Před plánovanou dlouhodobou kortikoterapií (dávka odpovídající 0,16 mg/kg/den Prednisonu po dobu delší než tři měsíce, u astmatiků v případě zahájení léčby astmatu jakýmkoli inhalačním glukokortikoidem) by měla být provedena denzitometrie skeletu.

**Je nezbytná zejména v případě současné existence dalších rizikových faktorů (chronická porucha výživy s poklesem BMI, opožděná puberta či sekundární amenorea delší než jeden rok; asthma bronchiale se začátkem v předškolním věku; chronická zánětlivá onemocnění pojivové tkáně typu juvenilní idiopatické artritidy, lupus apod.; hyperparatyreóza, hypertyreóza, diabetes mellitus I. typu; chronická renální insuficience; chronická zánětlivá onemocnění střev, věku nepřiměřená tělesná zátěž či dlouhodobá imobilizace; zlomenina s neadekvátním mechanismem úrazu v anamnéze; terapie některými antiepileptiky; osteoporóza u příbuzných 1. stupně).**

Denzitometrické vyšetření indikuje ošetřující lékař. Metodou volby je dvouenergiová rtg absorpciometrie bederní páteře (DXA). Dávka záření použitá při DXA je ze zdravotního hlediska zanedbatelná a nevyžaduje v pediatrii žádná zvláštní opatření. Děti mají být vyšetřovány jen na přístroji vybaveném dětským softwarem, nálezy mají být interpretovány pouze pomocí Z-skóre (rozdíl naměřené hodnoty denzity kostního minerálu od průměrné hodnoty jedinců téhož věku a pohlaví vydělený směrodatnou odchylkou) a hodnoceny lékařem dobře obeznámeným s touto problematikou v dětském věku (je-li to možné, pak nejlépe pediatrem-osteologem, který absolvoval denzitometrický kurz a má zkušenosti s popisem denzitometrických nálezů).

Vyšetření se při systémové terapii steroidy opakuje po 6 měsících, při převážně lokální aplikaci (inhalační steroidy) a dalších kontrolách zpravidla po jednom roce.

Jiné denzitometrické metody než DXA bederní páteře nelze použít ani pro screening rizikových jedinců, ani pro diagnostiku a/nebo monitorování léčby glukokortikoidy indukované osteoporózy.

U dospělých léčených steroidy významně stoupá riziko fraktur již při poklesu denzity kostního minerálu o 1,5 SD pod normální hodnoty zdravých jedinců. Pro děti dosud žádné kritérium stanoveno nebylo, proto se zatím postupuje analogicky.

##### 2.4. RTG:

Objeví-li se během steroidní léčby bolesti zad, je třeba doplnit boční nativní snímek páteře k vyloučení komprese obratlových těl.

#### 3. Léčba

Při normálních hodnotách denzity kostního minerálu se pokračuje v základních preventivních opatřeních. Péči zajišťuje příslušný praktický lékař pro děti a dorost.

Při poklesu Z-skóre pod -1,5 by mělo dítě být dispenzarizováno v osteologické ambulanci. Další léčbu indikuje a předepisuje lékař této ambulance. Je vhodné podávat suplementaci kalcia a vitaminu D farmakologicky, doplňuje se vyšetření koncentrace plazmatického parathormonu, případná hyperkalcémie je korigována podáváním hydrochlorothiazidu.

Při dalším poklesu denzity kostního minerálu a/nebo došlo-li během terapie glukokortikoidy k fraktuře s neadekvátním mechanismem úrazu, je na místě antiresorpční terapie. K terapii glukokortikoidy indukované osteoporózy u dětí a dospívajících byly opakovaně použity hydroxylované deriváty vitaminu D (alfakalcidol), kalcitonin a bisfosfonáty. Nutno však podotknout, že v současné době v České republice neexistuje bisfosfonát, registrovaný pro terapii u dětí.

#### 4. Pracoviště v současné době schopná diagnostiku a léčbu osteoporózy u dětí provádět

##### 4.1. Přístroje vybavené dětským softwarem:

- Osteocentrum II. Interní kliniky FN Plzeň,
- Osteocentrum III. Interní kliniky 1 LF UK Praha,
- Osteocentrum ÚVN Praha,
- Mediscan Praha,
- Osteocentrum FN Hradec Králové,

RTG klinika FN Brno,  
Osteocentrum nemocnice České Budějovice.

#### 4.2. Dětské osteologické ambulance:

Osteocentrum II. Interní kliniky FN Plzeň,  
Klinika dětského a dorostového lékařství I. LF UK  
(v návaznosti na Osteocentrum III. interní kliniky  
a Osteocentrum ÚVN Praha).

V ostatních zařízeních se nálezy u dětí řeší v rámci jiných odborných ambulancí (dětská revmatologie, endokrinologie apod.).

Uvedený výčet vychází z našich informací v době tvorby textu. Nemusí být kompletní ani konečný.

#### Literatura

- Adachi JD, Bensen WG, Hodsman AB. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:375–384.
- Olbricht T, Benker G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. *J Intern Med* 1993;234:237–244.
- Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993;20:1666–9.
- Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1994;54:49–52.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:630–65.
- Sambrook PN, Jones G. Corticosteroid osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:8–12.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
- Lane NE, Mroczkowski PJ, Hochberg MC. Prevention and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bull Rheum Dis* 1995;44:1–4.
- Rovenský J, et al. Revmatologické projevy u pacientů s endokrinními chorobami. In: Pavelka K, Rovenský J, et al. *Klinická revmatologie*. Praha, Galén, 2003:533–546.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1383–9.
- Saag K, Koehnke R, Caldwell J, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in RA: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115–23.
- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791–801.
- Health Care Finance Administration. Bone Mass Measurement Act. 63 Federal Register 34321 (1998, June 24).
- Levis S, Altman R. Bone densitometry: clinical considerations. *Arthritis Rheum* 1998;41:577–87.
- Rosa J. Kostní densitometrie. In: Pavelka K, Rovenský J, et al. *Klinická revmatologie*. Praha, Galén, 2003:153–164.
- Sambrook PN, Diamond T, Ferris L, et al. Corticosteroid induced osteoporosis – guidelines for the treatment. *Australian Family Physician* Vol.30, No 8, August 2001
- Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14:1061–6.
- Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000;7:320–4.
- Weinstein RS. The pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl 21):35–40.
- Pavelka K, et al. Revmatoidní artritida. In: Pavelka K, Rovenský J, et al. *Klinická revmatologie*. Praha, Galén, 2003:181–246.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–1503.
- Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(Suppl10).
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292–9.
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Calcium and vitamin D supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:961–86.
- Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006–20.
- Sambrook PN, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747–52.
- Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9:75–81.
- Amin S, La Valley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 1999;42:1740–51.
- Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis Cochrane review. In: *The Cochrane Library*. Issue 2. Oxford(UK): Update Software; 2000.
- Buckley LM, Hillner B. A cost-effectiveness analysis of calcium and vitamin D vs alendronate in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40(Suppl 9):136.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382–7.
- Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309–18.
- Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanism of action. *J Clin Invest* 1996;97:2692–96.
- Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994;37:1499–505.
- Lane NE, Roe B, Genant HK, Arnaud C. Parathyroid hormone treatment reverses glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627–33.
- Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;287:1624–39.
- Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996;156:1173–7.
- Petak SM, Baskin HJ, Bergman DA, et al. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients. Accessed December 20, 2000. URL: (<http://www.aace.com/clin/guides/hypogonadism.html>).
- Drinkwater BL, Nilson K, Ott S, Chesnut CH. Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic women. *JAMA* 1986;256:380–2.
- Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut CH, et al. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *N Engl J Med* 1984;311:277–281.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641–77.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637–45.
- Repchinsky C (editor). *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. 36. Ottawa: Canadian Pharmacists Association, 2001:236–7.
- Repchinsky C (editor). *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. 36. Ottawa: Canadian Pharmacists Association, 2001:244–5.
- Repchinsky C (editor). *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. 36. Ottawa: Canadian Pharmacists Association, 2001:924–6.
- Luengo M, Picado C, Del Rio L, et al. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. A one-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:104–7.
- Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ, et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:255–9.
- Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1996;58:73–80.
- Ringe JD, Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:35–9.
- Kotaniemi A, Piirainen H, Paimela L, et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J Rheumatol* 1996;23:1875–9.
- Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma? A two year follow up study. *Thorax* 1994;49:1099–102.
- Grotz WH, Rump LC, Niessen A, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1004–8.
- Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis Cochrane review. In: *The Cochrane Library*. Issue 2. Oxford(UK): Update Software; 2000.
- Lems WF, Jacobs WG, Bijlsma JW, et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:575–82.
- Lems WF, Jacobs WG, Bijlsma JW, et al. Is the addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis? *Ann Rheum Dis* 1997;56:357–63.
- Lane NE, Sanchez S, Modin G, et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:944–51.
- Adami S, Fossaluzza V, Rossini M, et al. The prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with nandrolone deconate. *Bone Miner* 1991;15:72–81.
- Greco EO, Weinschelbaum A, Simmons R. Effective therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis with medroxyprogesterone acetate. *Calcif Tissue Int* 1990;46:294–9.