

OSTEOPORÓZA A CÍLE JEJÍ LÉČBY

Jan Štěpán

3. interní klinika, 1. LF UK Praha, Osteocentrum VFN, Praha

Osteoporóza může být průvodním jevem stárnutí, ale není jeho neodvratitelným důsledkem. Osteoporóza nemá výraznější charakteristické klinické symptomy, je ale příčinou zlomenin, vznikajících spontánně nebo při nepřiměřeně malém úrazu (po pádu ze stoje). Zlomeniny obratlů a proximálního femoru vedou k předčasnému úmrtí, invalidizaci a k závislosti postižených osob na dopomoci. Osteoporózu lze rozpoznat už v jejích bezpříznakových začátcích, lze ji předcházet a lze ji léčit dříve, než se projeví zlomeninami. Diagnóza onemocnění má být stanovena zásadně před zahájením léčby. Farmakologická léčba osteoporózy má být stratifikovaná s ohledem hlavní faktory absolutního rizika zlomeniny během dalších 10 let, tedy na stupeň úbytku kostní hmoty, věk nemocných a přítomnost prevalentní zlomeniny.

Klíčová slova: osteoporóza, riziko zlomenin, antiresorpční léčba, anabolická léčba.

OSTEOPOROSIS: GOALS OF TREATMENT

Ageing may be accompanied by osteoporosis which is not an unavoidable consequence of ageing. There are no characteristic clinical symptoms of osteoporosis. However, osteoporosis may result in low-trauma fractures. Vertebral and hip fractures result in untimely death, disability and dependence of afflicted patients. Osteoporosis can be early diagnosed, prevented and treated before fractures occur. It should not be treated before conclusively diagnosed. The pharmacological treatment of osteoporosis should be stratified with respect to the main factors of the 10-year absolute risk of fracture, i.e. bone loss, age and prevalent fracture.

Key words: osteoporosis, risk of fracture, antiresorption therapy, anabolic therapy.

Rozsah problému

Prevalence osteoporózy (OP) je v České republice podobná jako jiných evropských zemích (5–6% obyvatel) a zvyšuje se s věkem (graf 1). Zrychlený úbytek kostní hmoty po menopauze spolu s menším objemem kostí a delší střední délkou života vysvětluje větší prevalence zlomenin u žen než u mužů. Zlomeninu obratlů utrpí během jednoho roku z každého tisíce žen starších 50 let 11 žen. Incidence zlomenin obratlů u mužů je také obdobná jako jinde v Evropě (4–7 zlomenin u 1 000 mužů). Riziko zlomeniny proximálního femoru mají ve věku nad 50 let české ženy 17% a muži 7%, na komplikace fraktury (uroinfekce, bronchopneumonie a flebotrombózy) umírá do jednoho roku až 20% postižených osob. Zlomeninu distálního předloktí utrpí po 50. roce věku 13% žen. Důsledky zlomenin se vyjadřují v nákladech na léčení zlomenin a jejich komplikací a v ekvivalentu kvality života (zlomenina kyčle 20 000 USD, obratlé 1 200–3 600 USD a distálního předloktí 800 – 1 000 USD). V zemích EU se na hospitalizaci nemocných s OP frakturami vydává ročně kolem 5 miliard Euro. V dalších 50 letech se mají významně zvyšovat nejen náklady na léčení OP a zlomenin nejen s ohledem na očekávané prodloužení střední délky života a rostoucí počet seniorů, ale také s ohledem na požadované zlepšování kvality života ve stáří.

Definice

OP je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované poruchou mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným

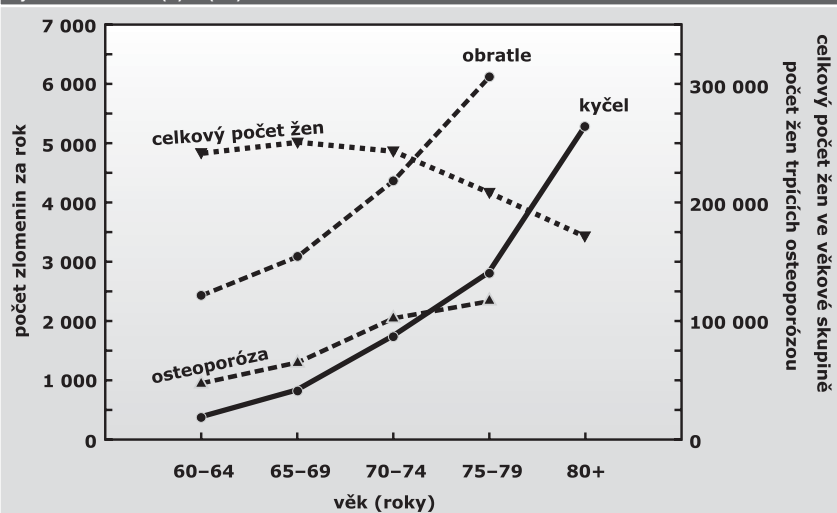
rizikem zlomenin. Mechanická odolnost kosti je podmíněna množstvím a kvalitou kostního minerálu a organické matrix, mikroarchitekturou a makroarchitekturou kosti a dalšími aspekty kvality kostní hmoty (1). Protože však zatím lze v kosti kvantitativně stanovit jen množství minerálu, omezuje se diagnostika OP často jen na osteodenzitometrické vyšetření. Zdravotní pojišťovny hradí léčbu jen u nemocných, jejichž denzita kostního minerálu (BMD) je nižší než -2,5 T-skóre, a to pouze pokud se měří v bederní páteři nebo v proximálním femoru metodou dvouenergií rtg absorpciometrie. Zdůvodňuje se to tím, že BMD vysvětluje 75–90 % variability kostní mechanické odolnosti a riziko zlomenin se zvyšuje 1,5 až 3× s každým snížením BMD o 1 T-skóre. Ve skutečnos-

ti však nebyl nikdy zjištěn práh BMD, po jehož překročení by byla zlomenina nevyhnutelná, a většina zlomenin vzniká u osob, které mají jen osteopenii (BMD v rozmezí -1 až -2,5 T-skóre) (2).

Koho léčit?

Protože smyslem léčby OP je zlepšit a nebo alespoň udržet množství a kvalitu kostní hmoty, zabránit zlomeninám a zachovat nebo zlepšit kvalitu života, měla by být léčba určena těm, kdo jsou prokazatelně ohroženi osteoporotickou zlomeninou. Proto vypracovává Světová zdravotnická organizace ve spolupráci s Mezinárodní nadací pro osteoporózu (IOF) doporučení hodnotit individuální absolutní riziko zlomeniny během dalších 10 let. Záleží pak

Graf 1. Prevalence osteoporózy a incidence zlomenin obratlů a proximálního femoru u českých žen. Podle (5) a (30)



na rozhodnutí zdravotní pojišťovny, od jakého stupně absolutního rizika bude svým klientům ten který léčebný přípravek hradit. Při stanovení absolutního rizika zlomenin během dalších 10 let se vychází z relativního rizika daného typu zlomeniny u žen ve věku 70 let v dané zemi nebo geografické oblasti. Tato hodnota se pak koriguje podle stupně úbytku kostní hmoty (Z-skóre zjištěné kteroukoli z validovaných technik), věku, hmotnosti a dřívějšího proděláním zlomeniny. Pro další korekce mohou být užity jiné významné validované faktory rizika zlomenin (užívání glukokortikoidů, stupeň osteoresorpce, genetické faktory, zásobením vápníkem a vitamínem D aj.).

Stupeň úbytku kostní hmoty. Standardem vyšetření BMD je dvouenergieová rentgenová absorpciometrie (DXA) kyčle a bederní páteře, při níž užití dvou energií záření umožňuje korigovat vliv měkkých tkání. Zeslabení rtg záření pro průchodu kostí je úměrné obsahu minerálu ve tkáni. Výhodou proti jiným metodám je nízká radiační zátěž, vysoká reprodukovatelnost a rychlost vyšetření. Kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) umožňuje měřit volumetrickou denzitu minerálu a odlišit BMD kortikální a trámčité kostní hmoty, její nevýhodou je vyšší radiační zátěž a nižší reprodukovatelnost oproti DXA. Kvantitativní ultrasonometrie (QUS) vypovídá nejenom o BMD, ale také o kvalitě a struktuře kosti a tato informace je komplementární k výpovědi DXA o riziku zlomenin. Měření BMD v jiných místech skeletu (DXA celotělově, předloktí, patní kosti) nebo jinými technikami (radiografickou absorpciometrií nebo, QCT) a výsledky QUS lze rovněž použít pro odhad rizika zlomenin v dalších 10 letech, nejsou však doporučena pro stanovení diagnózy s použitím kritérií WHO, kdy se za **normální nález** považují BMD vyšší než 1 směrodatná odchylka (označuje se také jako 1T-skóre) pod průměrem BMD u zdravých mladých dospělých osob téhož pohlaví. Takovéto hodnoty BMD se zjišťují u zhruba 85 % žen před menopauzou. Hodnoty BMD mezi -1 až -2,5T-skóre, **osteopenie**, jsou u mladých zdravých dospělých sob projevem genetické variability a v menší míře i vlivů výživy a fyzické aktivity na utváření kostní hmoty v dospívání a jsou normálním nálezem u zhruba 15 % zdravých žen před menopauzou. Pokud je úbytek kostního minerálu větší než o 2,5T-skóre, posuzuje se jako **osteoporóza**, tedy nemoc. Za **těžkou OP** se považuje úbytek kostního minerálu větší než o 2,5T-skóre u osob s již prodělanou OP zlomeninou.

Věk pacientek je významným a na BMD nezávislým faktorem rizika zlomenin (3) především proto, že se s věkem mění kvalita kosti, klesá novotvorba kosti a akumulují se mikropoškození kostní hmoty (4). S věkem

také stoupá riziko pádů, zejména po 70. roce. Podle epidemiologických studií se riziko zlomeniny proximálního femoru u žen výrazněji zvyšuje až ve věku nad 70 let (graf 1) (5).

Nezbytnou součástí diagnózy i odhadu rizika fraktur je zjištění a ověření již **prodělaných zlomenin**. Prodělaná zlomenina navozuje nezávisle na BMD kaskádu dalších zlomenin (6). Za klinickou zlomeninu se považuje radiologicky ověřená deformita obratle u nemocných s náhle vzniklou bolestí páteře. Takto se však manifestuje jen třetina zlomenin obratlů, zbytek lze prokázat radiologicky. Standardizované rtg vyšetření je nezbytné pro posouzení deformit obratlových těl u pacientů s OP a bolestmi v zádech, progredující kyfózu a nebo snižováním výšky těla. Za frakturu obratle se na bočním snímku považuje snížení přední, střední nebo zadní výšky obratle o více než 20% a rozdíl výšky sousedních obratlů o více než 20%. Vzácně je potřeba klinické podezření na zlomeninu při normálním rtg nálezu ověřit pomocí CT nebo MRI. Radionuklidový scan se osvědčuje jednak pro odlišení bolesti při OP zlomenině, metastatickém poškození kosti nebo při Pagetově kostní chorobě, jednak pro ověření, zda jde o frakturu vzniklou během posledních 2 let a nebo o následek dřívějšího traumatu.

Před zahájením léčby OP je nezbytné zajistit diferenciální diagnostiku. Nízkou BMD nebo zlomeninu nelze ani u žen po menopauze automaticky považovat za projev OP a je třeba odlišit OP primární, sekundární a jiná metabolická nebo nádorová onemocnění skeletu. Je nutné vyloučit osteomalicii, primární hyperparatyreózu a Pagetovu kostní chorobu a nádorové poškození skeletu (zejména mnohočetný myelom). Při diferenciální diagnostice sekundární OP je třeba pomyslet na hypogonadismus, hyperkortisolizmus, hypertyreózu, sekundární hyperparatyreózu, gastrointestinální onemocnění (subtotální gastrektomie, malabsorpční syndromy, chronická obstrukce žlučových cest, primární biliární cirhóza, těžká malnutrice, alaktázie), některá onemocnění pojiva a zánětlivá (revmatoidní artritida). V diferenciální diagnostice některých metabolických a nádorových kostních onemocnění je cenná výpověď histologického a histomorfometrického vyšetření vzorku kosti, získaného biopsií z lopaty kyčelní kosti. Biochemická vyšetření upřesní stav homeostázy vápníku, hořčíku a fosforu a úroveň kostní remodelace a přispívají k diferenciální diagnostice osteopatií. Nemocní s koncentracemi sérového kalcia a fosfátů mimo normální hodnoty, s celkovou aktivitou sérové ALP vyšší než 1,2násobek horní hranice normy, koncentrací osteokalcinu pod dolní hranicí normy, s hodnotami TSH mimo normální hodnoty a nemocní s nálezem

paraproteinu nemají být bez dalšího vyšetření a případně konzultace se specialistou léčení pro OP.

Pokud je prokázána OP a její příčina a je objektivně dokumentován stupeň rizika zlomeniny, je užitečným vodítkem při posuzování její aktivity stupeň osteoklastické osteoresorpce a novotvorby kosti. Představa, že OP způsobuje nadměrná osteoresorpce je zavádějící. Ve skutečnosti o nárůstu, zachování, nebo ztrátě kostní hmoty rozhoduje rovnováha mezi osteoresorpcí a novotvorbou.

OP a zlomeniny jsou nejčastěji důsledkem absolutního zvýšení osteoresorpce. Zvýšení osteoresorpce navozují ve vyšším věku tři hlavní faktory. U žen je to již kolem padesátého roku věku rychlý pokles produkce estrogenů, které před menopauzou upravují remodelaci kosti a zajišťují tak optimální rovnováhu mezi tvrdostí a elasticitou kosti. Při nedostatku estrogenů převažuje produkce cytokinů (zejména RANKL) v osteoblastech a ve stromálních buňkách kostní dřeně nad produkcí inhibitorů cytokinů (zejména osteoprotegerinu) (7). V důsledku toho nestačí osteoblasty vyplnit zcela resorpční kavity a kosti se v každém remodelačním cyklu tvoří méně, než bylo resorbováno. Rychlý úbytek kostní hmoty, navozující až postmenopauzální OP, trvá zpravidla 8–10 let. Poté kostní hmota ubývá pomaleji, tak jak to odpovídá stárnutí. Absolutní převahu osteoresorpce nad novotvorbou navozuje také imobilizace nebo nízká fyzická aktivita. Navíc je osteoresorpce při nízkém nebo chybějícím zatížení chaotická a novotvořená kost nemá potřebnou mikroarchitekturu. Může to vyústit až v OP z inaktivity. Třetím významným důvodem nadměrné osteoresorpce a zrychleného úbytku kostní hmoty ve vyšším věku je dlouhotrvající sekundární hyperparatyreóza, kterou navozuje nedostatek vápníku v potravě a nedostatečné zásobení vitamínem D (8). Pro zrychlení osteoresorpce ve stupni, který může ovlivnit riziko zlomenin, spolehlivě svědčí zvýšení biochemických ukazatelů osteoresorpce (C- nebo N-terminální telopeptid kolagenu typu I v séru nebo v moči) nad horní hranici referenčních hodnot pro mladé dospělé osoby stejného pohlaví.

K OP a zlomeninám může naopak vést absolutní snížení kostní novotvorby. Důvodem je postupný pokles životnosti osteoblastů a zvýšení adipogeneze na úkor osteogeneze (osteoblasty a adipocyty vznikají ze společné kmenové buňky) s věkem. I když u starších osob není osteoresorpce nadměrně zvýšená, převažuje relativně nad novotvorbou kosti a to může vyústit v involuční OP (primární OP) a zvýšené riziko zlomenin. Naději pro tyto nemocné přináší anabolická léčba, naopak přínos antiresorpční léčby u pacientů bez zvý-

šené osteoresorpce zpochybnila studie jejího efektu na mikroarchitekturu kosti (9). Podobný mechanismus jako involuční OP má glukokortikoidní OP. Ta může vznikat v kterémkoli věku u obou pohlaví. Příčinou této sekundární OP je m. j. zrychlená apoptóza osteoblastů a osteocytů a v důsledku toho zhoršená novotvorba kostní hmoty. Kromě toho zhoršená střevní absorpce vápníku a zvýšená kalcieurie mohou navodit sekundární hyperparatyreózu. Riziko glukokortikoidní OP je úměrné dávce a trvání léčby, ale OP mohou navodit i dávky nižší než 7,5 mg prednisonu denně, stejně jako inhalační glukokortikoidy. Také tito pacienti potřebují dlouhodobou léčbu OP, ale zkušenosti s antiresorpčními léky jsou u nich časově velmi omezené.

Jak léčit?

Prevence osteoporózy

Jde o významný, ale nedoceněný problém v klinické praxi. Cílem **primární prevence** OP je umožnit během dětství a v dospívání vytvoření maxima kostní hmoty, jaké u daného jedince dovoluje jeho genetická výbava. Genetické faktory odpovídají za 70–85% individuální variability kostní hmoty

a rizika zlomenin. Rodinná anamnéza zlomeniny proximálního femoru predikuje zlomeninu nezávisle na BMD a o genetických determinantách informuje vyšetření polymorfismu některých genů (např. pro kolagen typu I nebo receptor vitaminu D). Vzácně přispívají k riziku zlomenin mutace, např. genu pro kolagen typu I (osteogenesis imperfecta) a inaktivující mutace genu pro estradiol, aromatazu nebo LRP5 (lipoprotein receptor-related protein-5) (10). Primární prevence OP spočívá v zajištění přiměřené fyzické aktivity, přiměřeného přívodu vápníku a bílkovin v potravě, přiměřeného zásobení vitaminem D a C a vyloučení toxických vlivů prostředí (kouření, těžké kovy, nadměrný příjem fosfátů a pod.). Pro potřeby růstu skeletu se musí v organismu akumulovat od narození do dospělosti 1–1,2 kg vápníku. Představuje to průměrnou denní retenci asi 100–180 mg vápníku, v obdobích urychleného růstu je požadavek ještě vyšší. Denní potřeba vápníku u dětí ve věku do 6 měsíců je 0,1 g/kg, do 6 let 0,4–0,65 g, mezi 6–10 lety 0,6–0,85 g a mezi 10–20 lety 0,75–1,30 g. U 13–16letých chlapců se doporučuje 1,1–1,5 g vápníku denně (11). Dokonce i po 18. roce věku, kdy je už většina kostní hmoty utvořena, lze přívodem vápníku a cvičením zvýšit obsah minerálů ve

skeletu o více než 5 %. U žen je důležité zajištění dostatečného zásobení organismu vápníkem během gravidity a laktace. Nezbytnou podmínkou vývoje skeletu v dospívání je přiměřená produkce pohlavních hormonů a tedy také včasné rozpoznání a léčení poruch pohlavního dospívání (12).

Smyslem **sekundární prevence OP** je zabránit ztrátám kostní hmoty, které jsou důsledkem fyziologického poklesu estrogenů po menopauze u žen, nevhodného životního stylu a některých onemocnění. Častým nedorozuměním, pokud jde o léčbu OP, je snaha každé pacientce s nízkou kostní denzitou hned nabídnout antiresorpční lék. Většina nemocných však nečeká jen na recept. Potřebují poradit jak se svou nemocí žít.

Pro nemocné s OP je velmi důležitá **mobilita**, nechtějí být odkázáni na pomoc. Lze jim doporučit cvičení, která zatěžují skelet a stimulují osteoblasty k novotvorbě kostní hmoty (především pravidelnou rychlou chůzi, alespoň 4 hodiny denně). Cvičení nezatěžující páteř nezvyšují BMD obratlů, ale alespoň upravují stav svalstva a svalové koordinace a brání tak pádům a zlepšují kondici a kvalitu života pacientů (masáže, extenze, plavání a cvičení ve vodě). Prevence pádů je multifaktoriální, pa-

tří k ní mj. úprava prostředí (podlahy, prahy), zdravotní pomůcky (hole, brýle), případně protektory kyčlí a úprava ostatní medikace (pokud možno vysadit benzodiazepiny).

Nemocné s těžkou OP je třeba varovat, že je u nich i po minimálním traumatu pravděpodobná fraktura. Měli by se vyvarovat rizik, která vedou k pádům. Zlomeniny se u pacientů s OP hojí normálně (pokud není ztraceno více než 50 % kostní hmoty). U nemocných s OP je tendence k vytvoření a zhoršování kyfotické deformity, což přispívá k chronickým bolestem zad a slabosti, kterými tyto pacienti trpí. Bolesti zad obvykle vyžadují podávání analgetik, při kompresích obratlů bandáže, případně intermitentně korzet. Akutně vzniklá bolest způsobená frakturou obratle vyžaduje analgetickou léčbu a 1–2 týdenní období klidu na lůžku s tvrdým povrchem anebo velmi tuhou matrací.

Fyzická aktivita je důležitá i z jiného důvodu. Pokud se nezvýší svalová hmota a tím mechanická zátěž skeletu, nestane se medikamentózně navozený minerál pro kost opravdu „potřebným“ a vysazení farmakologické léčby bude následováno rychlým úbytkem kostní hmoty.

Dietní doporučení. Tělesná hmotnost se má udržovat přiměřeně výšce postavy, protože neúměrně nízká hmotnost je rizikovým faktorem OP. Strava má být vyvážená a má obsahovat dostatek bílkovin. Vyvážená strava je zásadně doporučena také pro suplementaci vápníkem. Pokud pacient pravidelně nepije mléko nebo nemá v potravě mléčné výrobky, přijímá denně v potravě 0,4 až 0,5 g vápníku. Pro udržení rovnováhy mezi příjmem a výdejem vápníku a tím také stavu kostí je ale třeba dvojnásobek. Potřebných nejméně půl gramu vápníku lze s výhodou doplnit mléčnými výrobky (stačí denně půl litru nízkotučného mléka, 65 gramů tvrdého tvarohu nebo eidamského sýra nebo čtvrt litru bílého jogurtu). Zvažovat se má také biologická dostupnost vápníku, protože zatímco u dětí je účinnost absorpce vápníku kolem 75 %, v dospělosti je jen 30–50 % a po 60. roce dále klesá s věkem. Absorpční schopnost střeva pro vápník klesá při deficitu sexagenů a vitaminu D a při hyperkortisolizmu, v přítomnosti kyseliny fytové a šťavelové, nadměrného množství vlákniny, solí hořčíku, draslíku a sodíku. U osob se sníženou produkcí žaludeční šťávy je absorbovatelnost vápníku nalačno velmi špatná, ale při podání s potravou bývá normální. Doporučený denní přívod vápníku, celkově 1 g denně u žen před menopauzou a u mužů do 65 let věku a 1,5 g denně u žen po menopauze a u starších mužů, má být zajištěn u všech nemocných OP i při další medikamentózní léčbě. Pokud se podá až 500 mg vápníku, absorbuje se rychle aktivním transportem, při podání většího množství vápníku se absorbuje pasivním transportem

podle koncentračního gradientu, a proto pomaleji. Proto je vhodné vápník podávat při jídle a v dávkách nejvýše 500 mg. Podání vápníku večer před ulehnutím snižuje noční vrchol koncentrace parathormonu v krvi. Vstřebávání a retenci vápníku lze zlepšit snížením příjmu soli, fosfátů, omezením metabolické acidózy a zajištěním doporučené denní dávky vitaminu D. Výjimečně se vápník podává nitrožilně (denně 1 amp. 10% kalcium glukonátu na 20 kg tělesné hmotnosti ve 250 ml infuzi po 30 minut, zpravidla po dobu 10 dnů).

Doporučený denní přívod 400 IU vitaminu D je vhodné zajistit u všech pacientů zejména v zimních měsících, u starších pacientů se doporučuje 800 IU (11). Aktivní metabolity vitaminu D (1 alfa hydroxyvitamin D a kalcitriol) jsou v dávce zpravidla 2 × 0,25 µg denně vhodné pro léčbu OP u pacientů se zhoršenými funkcemi ledvin.

U žen v prvních letech po menopauze není samotná suplementace vápníku účinnou prevencí zrychleného úbytku kostní hmoty, s výjimkou žen, které potravou přijímají denně méně než 400 mg vápníku. U žen déle než pět let po menopauze suplementace kalcie v dávce 500–1 000 mg denně a vitaminem D v dávce 400–800 IU denně zpomaluje úbytek kostní hmoty. U osob s nízkým denním příjmem vápníku a u osob s deficiencí vitaminu D prokazatelně snižuje riziko nevertebrálních zlomenin (o 24 až 50 %) a zlomenin kyčle (o 29 %) (13). Vitamin D a zejména 1 alfa hydroxyvitamin D se uplatňují nejen přímým účinkem na osteoblasty, ale také úpravou myopatie navozené hypovitaminózou D a následně snížením rizika pádů a tím i zlomenin. Uplatňuje se takto nejen preventivně, ale i léčebně, zejména u starších osob u ústavech.

Primární prevence zlomenin. I když je nákladná farmakologická léčba OP určena pro nemocné s vysokým absolutním rizikem zlomenin během dalších 10 let, existuje možnost primární prevence zlomenin u pacientů s osteopenií a dalšími významnými rizikovými faktory zlomenin. Rozhodování záleží především na rychlosti úbytku kostní hmoty a zhoršování mikroarchitektury kosti.

Pokud je u dospělých žen a mužů s osteopenií potvrzena dostatečná produkce sexagenů, nejsou přítomny příčiny sekundární OP, nedošlo k fraktuře a **není zrychlena** kostní remodelace, postačuje přiměřený přívod vápníku potravou a vitaminu D potravou a insolací. Pokud není dostatečné zásobení vápníkem a vitaminem D dosažitelné z přirozených zdrojů, lze individuálně zvážit nutnost medikamentózní suplementace vápníkem a vitaminem D. Významným opatřením v prevenci OP je pravidelné a přiměřené zatěžování skeletu pohybem.

Pokud je u dospělých žen a mužů s osteopenií prokázán zrychlený úbytek kostní hmoty, jehož základním důvodem není jiné metabolické nebo nádorové onemocnění skeletu, ale je prokázána některá z příčin sekundární OP (hyperkortisolizmus, hypertyreóza, hyperparatyreóza, gastrointestinální onemocnění, onemocnění pojiva, nebo zánětlivé onemocnění), je nutné včas diagnostikovat a léčit základní onemocnění. Podobná úvaha také platí u žen v prvních letech po menopauze, pokud mají osteopenii a zvýšenou osteoresorpci.

Hormonální substituce je z odborného hlediska metodou první volby pro prevenci a léčbu OP a zlomenin u žen do 45 let věku po **předčasné menopauze** a nebo s jinými příčinami deficitu sexagenů, jako jsou gonadální dysgeneze, předčasné ovariální selhání, ovariectomie, hyperprolaktinémie, anorexia nervosa, nadměrná fyzická aktivita a léčba analogy GnRH. Po **fyzilogické menopauze** byla bezpečnost delšího než pětiletého užívání estrogenů v kombinaci s progestiny zpočtybně opakovaně potvrzeným zvýšením rizika invazivního nádorového onemocnění prsu (o 26 %), kardiovaskulárních komplikací (o 29 %) v prvním roce, a iktu (o 41 %) ve druhém až šestém roce terapie (14). Tato rizika závisejí na typu a dávce hormonálního přípravku a byla prokázána jen při dlouhodobé léčbě konjugovanými estrogeny a některými kombinacemi estrogenů s progestiny. Hormonální léčba také více než dvojnásobně zvyšuje riziko tromboembolické příhody a plicní embolie. Z uvedených důvodů není hormonální substituce doporučena jako metoda první volby ani pro dlouhodobou prevenci, ani pro dlouhodobou léčbu OP u všech žen ve věku nad 50 let. Ze substituce trvající 3 až 5 let prokazatelně profitují ženy s vysokým rizikem OP (s osteopenií a se zrychleným úbytkem kostní hmoty) nebo s OP, pokud není průkazné riziko nežádoucích účinků léčby. Substituce estrogeny u nich nejen zabraňuje dalšímu úbytku kostní hmoty, ale prokazatelně snižuje riziko zlomeniny distálního předloktí, která je typickou OP zlomeninou v prvních letech po menopauze. Léčbu indikuje a řídí gynekolog. Alternativou je užití **tibolonu**, který na skelet působí jako estrogen. Chybějí však výsledky několikaleté studie ověřující příznivé účinky léčby na riziko zlomenin a možné nežádoucí účinky léčby tibolonom na kardiovaskulární systém a endometrium.

Po vysazení hormonální substituční léčby je úbytek kostní hmoty obdobný, jako po fyziologické menopauze (15). Léčba není doporučena na delší období, které by bylo nutné pro účinnou prevenci zlomenin. Pro pokračování primární prevence zlomenin po vysazení hormonální substituce lze užit raloxifen. Raloxifen se také osvědčuje jako lék první volby u žen,

keré hormonální přípravky po menopauze nemohou užívat. Farmakoekonomickým argumentem pro tuto léčbu je kromě zachování kvalitní kostní hmoty také snížení rizika nádorového onemocnění prsní žlázy.

Farmakologická léčba OP – stratifikace

Protože cílem léčby je snížení rizika zlomeniny, vychází se při rozhodování o indikaci léků z důkazů jejich účinnosti, dokumentované velkými klinickými studiemi nebo metaanalýzami studií. Z těchto studií také vyplynula potřeba stratifikace léčby. Farmakologická léčba OP by měla respektovat přinejmenším stupeň úbytku kostní hmoty, věk nemocných (3, 4) a přítomnost prevalentní zlomeniny (6). S jejich pomocí lze nejenom kvantifikovat individuální riziko zlomeniny během následujících deseti let (16), ale také odhadnout vhodnost a očekávaný výsledek konkrétního typu léčby. Kromě těchto faktorů je vhodné zvažovat také dlouhodobý vliv léčby na kvalitu kosti, která je v definici OP zdůrazňována. Různé léky se totiž liší mechanismem svého účinku na kost a proto různě ovlivňují kvalitu kosti (7). Protože OP je chronickým onemocněním a vyžaduje dlouhodobou péči, je součástí stratifikace léčby, kromě již zmíněné bezpečnosti pro kost, také individuální posouzení celkové bezpečnosti a reálnosti mnohaletého podávání zvoleného léku. Jen tak lze zajistit dlouhodobou adheenci k léčbě, která je při OP stejně tak jako při jiných chronických onemocněních závažným klinickým problémem.

Prevence první zlomeniny u žen s již prokázanou OP. Z grafu 1 je zřejmé, že až do 70 let věku je riziko zlomeniny proximálního femoru u českých žen prakticky nevýznamné. Významné je však v tomto věku riziko zlomeniny obratle (1,3% za rok) a snaha o jeho snížení je oprávněná. Zlomeniny obratlů mají klíčový význam, protože vznikají již u mladších žen a zhoršují kvalitu života, protože riziko dalších zlomenin obratlů a kyčle stoupá s počtem a závažností prodělaných zlomenin (6) a protože riziko úmrtí po klinické zlomenině obratle je obdobné jako po zlomenině proximálního femoru (17).

Pokud ženy mladší 70 let již trpí OP, která je chronickým onemocněním, potřebují dlouhodobou terapii, bezpečnou z hlediska kvality kosti, ale také jinak dlouhodobě žádoucí pro pacientku – ať už příznivým efektem na kost, nebo dalším příznivým účinkem na tkáň jiné než kost. Tento požadavek jako lék první volby pro uvedenou věkovou skupinu žen splňuje **raloxifen** (tbl 60 mg denně p.o.), selektivní modulátor estrogenních receptorů. Není to steroidní hormon, ale syntetická látka, působící na kost jako agonista estradiolu a v reprodukčních

tkáních jako jeho antagonist. Tato tkáňová selektivita raloxifenu odráží rozdílné zastoupení receptorů, koregulatorů a profilu specifických úseků cílové DNA v různých tkáních.

V klinické studii u žen bez prevalentní zlomeniny (průměrný věk 65 let) podávání raloxifenu průkazně zvýšilo BMD v oblasti bederní páteře (průměrně o 2,6 %) a proximálního femoru (o 2,1 %). Biochemické ukazatele kostní resorpce i novotvorby klesly již během prvního roku léčení k průměru premenopauzálního rozmezí. Histomorfometrická vyšetření dokumentovala normální kvalitu kosti. Po 3 letech kleslo riziko první zlomeniny obratle o 55 % a riziko mnohočetných kompresí obratlů o 93 % (18), po 4 letech bylo u léčených žen nižší o 50 % v porovnání s kontrolami. Aby se předešlo jedné zlomenině obratle, je tedy třeba léčit 45 žen 3 roky a nebo jen 34 žen 4 roky. Raloxifen tedy zabraňuje zahájení kaskády zlomenin, z níž každá znásobuje riziko další zlomeniny, a efekt léku je při pokračujícím podávání plně zachován. Ke zřídka se vyskytujícím vedlejším účinkům, o 3 % častějším u léčených než u neléčených žen, patří návaly horka a křeče v lýtkách. Raloxifen je kontraindikován u žen s tromboembolickou chorobou a při alergii na raloxifen.

Protože roční náklady na léčení zlomeniny obratle jsou desetkrát nižší než náklady na léčení zlomeniny proximálního femoru, má léčení mladších žen s vysokým rizikem první zlomeniny obratle medicínské a etické, nikoli však ekonomické zdůvodnění. Při ekonomické rozvaze se to však jeví zcela jinak, pokud se zvažují účinky na tkáň jiné než kost. Jako antagonist estradiolu v prsní žláze raloxifen snížil po 4 letech léčby u žen s postmenopauzální OP výskyt karcinomu prsu o 62 % a invazivního karcinomu prsu s expresí estrogenních receptorů o 84 % (19). Čtyřletá léčba předejde nádorovému onemocnění prsu u jedné z 90 žen s OP. Efekt byl zachován i po 8 letech léčby. Endometrium zůstává při léčbě raloxifemem atrofické a nezvyšuje se proto riziko nádorového onemocnění dělohy. Náklady na roční léčbu nádorového onemocnění prsu, uváděné v zemích Evropské unie se pohybují v rozmezí odpovídajícím 425–550 tisíc Kč. V algoritmu rozhodování o indikaci léčby proto lze doporučit podávání raloxifenu ženám s vysokým rizikem zlomeniny, s výhodou u žen bez prodělané zlomeniny, zejména pokud jsou ve věku do 70 let a nebo mají zvýšené riziko nádorového onemocnění prsu.

Prevence první zlomeniny byla také ověřována ve velké studii s **alendronátem** u 2 214 léčených žen a 2 218 kontrol bez prevalentní zlomeniny. Po 3 letech se bylo u léčených žen riziko první zlomeniny obratle sníženo v průměru o 44% (RR= 0,56, 95 CI 0,39 a 0,80) (NNT = 60). Riziko mnohočetných zlomenin

bylo sníženo v průměru o 60% (RR = 0,40, 95 % CI 0,13 a 1,24). U subpopulace žen s osteopenií v proximálním femoru však riziko zlomeniny nebylo u léčených žen v porovnání s kontrolami sníženo (20). Pro risedronát bylo u žen s OP bez prevalentní zlomeniny snížení rizika první zlomeniny obratle dokumentováno pouze post hoc analýzou sloučených dat v populaci pacientek, jejichž absolutní riziko zlomeniny bylo dvojnásobné proti pacientkám ve studii s raloxifemem a alendronátem (21). Při podávání aminobisfosfonátů u žen mladších 70 let je, zejména s ohledem na možné důsledky zhoršení kvality kosti, vhodná opatrnost u těch pacientek, které na lék reagují nadměrným snížením resorpce a novotvorby kosti.

Léčba osteoporózy u nemocných ve věku do 70 let s vysokým rizikem další zlomeniny obratle

V klinických studiích u této skupiny žen s OP se riziko nové zlomeniny obratlů prokazatelně snižovalo při léčbě risedronátem až o 38 % (22), alendronátem o 48 % (23), ibandronátem o 62 % (24), stroncium ranelátem o 41 % (25), kalcitoninem o 38 % (26) a raloxifemem o 30 % (18). V těchto klinických studiích však riziko zlomenin proximálního prokazatelně femoru nekleslo.

U žen s manifestovanou postmenopauzální OP, mladších 70 let, je tedy široký výběr léků a je proto možné přihlížet k jejich dlouhodobé snášenlivosti a možným nežádoucím účinkům, rozdílnému mechanismu účinku na kvalitu kosti (7) a příznivým účinkům na tkáň jiné než kost. U žen s těžkou OP snižují všechny antiresorpční léky riziko zlomenin obratlů po 3–4 letech podávání obdobně, ale tento efekt uplatňují rozdílnými mechanismy.

Léčba nemocných s vysokým rizikem zlomeniny proximálního femoru

Náklady na léčbu během prvního roku po zlomenině proximálního femoru se v zemích Evropské unie odhadují u jednoho pacienta ve věku 60–80 let v rozmezí odpovídajícím 250–400 tisíc Kč. K tomu přistupuje odhad hodnoty kvality života za rok (v 70 letech kolem 500 000 Kč). Jedním z ekonomicky zdůvodněných přístupů k úhradě léčby OP proto může být zajištění prokazatelně účinné medikamentózní léčby OP pro nemocné, kteří mají velmi vysokou pravděpodobnost prodělat během dalších 10 let zlomeninu kyčle. Jsou to pacientky starší 70 let s prokázanou OP (BMD nižší než – 2,5 T skóre), které již prodělalý některou z OP zlomenin.

V dosud publikovaných klinických studiích bylo průkazné snížení rizika zlomeniny proximálního femoru prokázáno pro risedronát a alen-

dronát a stroncium ranelát jen u žen v průměru starších 70 let, pokud měly pokročilou postmenopauzální OP a vysoké riziko zlomeniny kyčle (23, 27). Při podávání risedronátu se však riziko zlomeniny průkazně nesnížilo u podskupiny starších žen bez prevalentní zlomeniny, a průkazně nepokleslo ani u žen starších 80 let, pokud byly do studie zařazeny převážně kvůli jinému významnému riziku zlomeniny. U takovýchto pacientek je tedy třeba ještě jiných opatření, aby se zabránilo zlomeninám proximálního femoru. Pro další léky (raloxifen, kalcitonin a ibandronát) nebyl u žen starších 70 let efekt na snížení rizika zlomenin proximálního femoru jako primární cíl testován.

Osteoanabolická léčba

Pokud je cílem léčby u osob s vysokým rizikem zlomenin skutečně zvrátit průběh nemoci a zvýšit množství a kvalitu kostní hmoty, je logické užít přípravků stimulujících novotvorbu kosti. Dvouleté podávání přípravků fluoru jako monoterapie u žen nesnížilo riziko zlomenin obratlů ani periferního skeletu u žen s postmenopauzální OP (28).

K léčbě postmenopauzální OP je registrován syntetický rekombinantní aminoterminální fragment lidského parathormonu hPTH (1-34), genericky teriparatid. Tento fragment má plně zachovanou biologickou účinnost nativního PTH na kalciofosfátový a kostní metabolismus. Krátkodobé zvýšení koncentrace teriparatidu v krvi dosahuje vrcholu po 30 minutách a rychle odeznívá. Nedojde proto k down-regulaci receptoru PTH na osteoblastech. Zvyšuje se proto osteoblastická produkce růstových faktorů IGF-I a TGF-beta a antiapoptotického proteinu Bcl-2, nesnižuje se produkce osteoprotegerinu a nezvyšuje se produkce kolo-genázy. V důsledku toho se zvyšuje syntéza normální organické kostní matrix v trámčité i kortikální kosti, a lék zvyšuje endokortikální i periostální apozici kosti.

V prospektivní klinické studii teriparatidu u více než 1 600 žen s postmenopauzální OP bylo v porovnání s kontrolní skupinou u pacientek léčených teriparatidem po 21 měsících riziko zlomenin obratlů sníženo o 67%, mnohočetných zlomenin obratlů o 77%, a neobratlových zlomenin o 53%, bolesti zad byly velmi průkazně nižší a tělesná výška žen se nesnížila (29). Lék nesmí být podáván pacientkám s Pagetovou kostní chorobou, po léčebné iradiaci skeletu a s aktivním nádorovým onemocněním skeletu nebo s anamnézou tohoto onemocnění. Teriparatid je vzhledem k vysoké ceně vyhrazen pro léčbu těžké postmenopauzální OP. Doporučená doba podávání je 18 měsíců, po vysazení teriparatidu lze zajistit uchování získané kostní hmoty antiresorpcním přípravkem. Riziko zlomenin se však během 18 měsíců po vysazení

teriparatidu nezvyšuje ani pokud je zajištěn jen přiměřený přívod vápníku a vitamínu D.

Závěr

Hodnocení dlouhodobého rizika zlomenin umožní poskytnout léčbu všem ohroženým nemocným. O úspěchu léčby rozhoduje nejenom

zvýšení BMD, ale také zlepšení nebo alespoň zachování kvality kosti. Léčba musí být dlouhodobá a předpokladem toho je ochota pacientky lék pravidelně užívat. Při tom se také významně uplatňuje informace o nežádoucích nebo naopak o příznivých účincích léčby na tkáň a orgány jiné než skelet.

Literatura

1. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285 (6): 785–795.
2. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2004; 34 (1): 195–202.
3. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. J Clin Invest 1988; 81 (6): 1804–1809.
4. Schaffler MB, Choi K, Milgrom C. Aging and matrix microdamage accumulation in human compact bone. Bone 1995; 17 (6): 521–525.
5. Štěpán JJ, Havelka S, Kamborská Z, Bernátová M. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. J Mineralstoffwechsel 2002; 9 (3): 7–13.
6. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285 (3): 320–323.
7. Štěpán JJ, Alenfeld F, Boivin G, Feyen JH, Lakatos P. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. Endocr Regul 2003; 37 (4): 225–238.
8. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev 2001; 22 (4): 477–501.
9. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Johnson TD, Chines A, Menhart MD. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. Bone 2004; 34 (4): 736–746.
10. Zajíčková K, Žofková I. Osteoporosis: genetic analysis of multifactorial disease. Endocr Regul 2003; 37 (1): 31–44.
11. Burckhardt P, Havelka S, Lips P, Meunier PJ, Peterlik M, Scharla S, et al. Konsensuskonferenz über die optimale Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr. J Miner Stoffwechs 1995; 2 (4): 5–11.
12. Bayer M, S. K, Feber J, Gut J. Metabolická onemocnění skeletu u dětí. Praha: Grada Publishing; 2002.
13. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. Osteoporos Int 2002; 13 (3): 257–264.
14. Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288 (3): 321–333.
15. Tremolieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001; 12 (5): 385–390.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. Bone 2002; 30 (1): 251–258.
17. Naves M, Diaz Lopez JB, Gomez C, Rodriguez Rebollar A, Rodriguez Garcia M, Cannata Andia JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. Osteoporos Int 2003; 14 (6): 520–524.
18. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, 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 (7): 637–645.
19. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res Treat 2001; 65 (2): 125–134.
20. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280 (24): 2077–2082.
21. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C, et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. Osteoporos Int 2002; 13 (6): 501–505.
22. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282 (14): 1344–1352.
23. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348 (9041): 1535–1541.
24. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19 (8): 1241–1249.
25. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350 (5): 459–468.
26. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000; 109 (4): 267–276.
27. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, 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 (5): 333–340.
28. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOSTudy. Osteoporos Int 1998; 8 (1): 4–12.
29. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, 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 (19): 1434–1441.
30. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbricht G, Ismail AA, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 2002; 17 (4): 716–724.