

Současné možnosti léčby postmenopauzální osteoporózy

Pavel Horák, Martina Skácelová

III. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie

FN a LF UP Olomouc

Postmenopauzální osteoporóza je stav spojený s významným nárůstem rizika fraktur. Ty jsou spojeny s velkou zdravotní zátěží postižené osoby, zhoršují její funkční schopnosti a mají také ekonomický dopad. Hlavním účelem léčby osteoporózy je primární a sekundární prevence zlomenin. Farmakoterapie hraje v léčbě postmenopauzální osteoporózy významnou roli. Přehledový článek se zabývá současnými možnostmi farmakoterapie postmenopauzální osteoporózy.

Klíčová slova: postmenopauzální osteoporóza, terapie.

Current treatment options for postmenopausal osteoporosis

Postmenopausal osteoporosis is associated with a significant increase in the risk of fractures. Osteoporotic fractures are associated with a huge burden for the patient, worsening their functional capacity as well as having a significant economic impact. The primary or secondary prevention of fractures is the main goal of osteoporosis treatment. Pharmacotherapy plays a major role in the therapy of postmenopausal osteoporosis. The review paper deals with current treatment options for postmenopausal osteoporosis.

Key words: postmenopausal osteoporosis, therapy.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(3): 99–104

Úvod

Osteoporóza je nejčastější metabolické onemocnění skeletu charakterizované snížením mechanické odolnosti kosti s predispozicí jedince ke zvýšenému riziku zlomenin. Postihuje 7–8 % obyvatel, osteoporotická zlomenina hrozí každé 3. ženě a každému 6. muži ve věku nad 50 let, až 20 % pacientů na následky osteoporotických zlomenin umírá a 30 % se stává nesoběstačnými (1, 2). Nejčastějšími místy osteoporotických zlomenin jsou obratlová těla, kyčel, distální předloktí a proximální část humeru. Jak ukazují například výsledky studie FIT, osteoporotická fraktura výrazně zvyšuje roční mortalitu postižených žen, zlomenina proximálního femuru je spojena s relativním rizikem (RR) úmrtí 6,7, vertebrální fraktury pak dokonce s RR 8,6 (3).

Východiska terapie

Indikace léčebné intervence u osteoporózy by se měla odvíjet od určení absolutního rizika zlomenin (2), které bere v potaz vyhodnocení vybraných rizikových faktorů i kostní denzity. Měření kostní denzity má poskytnout diagnostická kritéria snížení kostní mineralizace a v užším slova smyslu osteoporózy, zhodnotit pravděpodobnost fraktury a stanovit základnu pro monitoring vývoje léčeného či neléčeného pacienta. BMD (Bone mineral density) vyjadřuje množství kostní hmoty na jednotku objemu (volumetrická denzita) či na jednotku plochy (plošná denzita) a může být měřena řadou denzitometrických

technik, nejčastěji jsou však používány metody dvouenergetické kostní absorpciometrie (DXA). DXA je nejrozšířenější metodou měření kostní denzity, která může měřit denzitu v různých částech těla včetně míst, která postihují osteoporotické zlomeniny nejčastěji.

V roce 2008 WHO podpořila využití FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) hodnotícího desetiletou pravděpodobnost fraktury krčku femuru či jiné významné osteoporotické fraktury pro hodnocení rizika zatím neléčených pacientů. Algoritmus FRAX® vypočítá desetiletou pravděpodobnost fraktury proximálního femuru či dalších významných zlomenin (klinická zlomenina obratle, distálního předloktí, fraktura v oblasti paže) na základě hodnocení nejvýznamnějších rizikových faktorů zlomeniny jako jsou věk, ženské pohlaví, prodělaná osteoporotická fraktura, fraktura krčku femuru u jednoho z rodičů, kouření, abúzus alkoholu, přítomnost revmatoidní artritidy, sekundární osteoporózy či užívání glukokortikoidů. V současné době je k dispozici verze FRAX® indexu 3.5 pro pacienty z České republiky, která vychází z údajů o incidenci fraktur proximálního femuru v naší zemi v letech 1981–2009 (4).

Prevence osteoporózy

Prevence osteoporózy je zaměřena zejména na maximalizaci vrcholové kostní hmoty a na minimalizaci kostních ztrát s hlavním cílem udržení kostní pevnosti a prevence zlomenin.

Maximalizace vrcholové kostní hmoty

(**Peak bone mass – PBM**). Okřídlené tvrzení, že postmenopauzální a senilní osteoporóza jsou pediatrické choroby, podtrhuje význam jak neovlivnitelných determinant PBM (pohlaví, etnická skupina, tělesná konstituce), tak ovlivnitelných faktorů vývoje kostní hmoty, jako jsou nutriční, cvičení, návyky, choroby a medikace (5).

Základní oblasti nefarmakologické prevence představují **strava, cvičení a změny životního stylu**. Správná nutriční od dětství po dospělost a senium je základní komponentou dosažení maximální PBM a prevence kostních ztrát. Optimální dieta při prevenci vzniku či při terapii osteoporózy zahrnuje dostatečný přísun kalorií, stopových prvků a zejména vápníku a vitamínu D.

Pozitivní vliv na pevnost kostí má zejména cvičení se zátěží všech svalových skupin prováděné na suchu (tzv. weight bearing exercise) alespoň třikrát týdně. Z těsného vztahu mezi svalstvem a skeletem v dětském věku, který však částečně slábne po pubertě, je dovozován pozitivní vliv rozvoje svalstva na fyziologický stav kosti i v dospělém věku. Mediátorem pozitivního vlivu zátěže na kost je vedle sexagenů také IGF-1. Koncentrace těchto hormonů jsou pozitivně ovlivňovány fyzickou zátěží, a to v případě IGF-1 již po 30 minutách intenzivního cvičení (6). Na druhou stranu však nepřiměřená tělesná zátěž spojená s nedostatečnou nutriční, nepřiměřeným poklesem tělesného tuku a s amenorheou vedou k závažným poruchám skele-

tu – tzv. ženská atletická triáda – poruchy příjmu potravy, amenorhea, osteoporóza (7), někdy též nazývaná osteoporóza maratonských běžkyň. Významnými rizikovými faktory poklesu kostní hmoty je kouření a nepřiměřené pití alkoholu, které jsou samozřejmě ještě více nebezpečné v období růstu a vyžívání skeletu.

Minimalizace kostních ztrát: Po dosažení PBM je primární snahou prevence osteoporózy stabilizace dosažené kostní hmoty a redukce kostních ztrát. Mimo zmiňované nefarmakologické přístupy je možné v pozdějším období života za určitých okolností zvážit farmakologickou prevenci kostních ztrát zejména při existenci mnohočetných rizikových faktorů rozvoje osteoporózy. Je však třeba zdůraznit, že takto indikovaná farmakologická prevence není hrazena v našem systému z veřejného zdravotního pojištění. V prevenci kostních ztrát lze využít farmakologickou substituci vápníku a vitamínu D, stopových prvků, estrogeny či raloxifen. Bisfosfonáty lze užít k prevenci kostních ztrát vysokorizikových nemocných, v této indikaci však nejsou v případě České republiky hrazeny plátcí.

Strategie a optimalizace léčby osteoporózy

Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu osteoporózy (8) navrhuje racionální využití kostní denzity, hodnocení rizika zlomeniny pro správnou prevenci a indikaci farmakoterapie postmenopauzální osteoporózy a monitoraci léčby. Efektivní použití uvedených léčiv i nefarmakologická intervence vyžaduje volbu správné strategie jejich použití. Indikace jednotlivých léčiv nejsou striktně definovány a v mnoha ohledech se překrývají. U všech nemocných by mělo být provedeno vyšetření k **vyloučení ostatních příčin osteoporózy** a jiných rizikových faktorů ztráty kostní hmoty než je proces stárnutí či postmenopauzální statut. Sekundární příčiny se podílejí na vzniku osteoporózy u postmenopauzálních žen až v 20% případů (9). Laboratorní vyšetření by mělo obsahovat stanovení sérových hladin vápníku, fosforu, alkalické fosfatázy, urey, kreatininu, jaterních transamináz, dále hodnocení krevního obrazu, sedimentace erytrocytů, elektroforézy bílkovin séra, hodnocení TSH, PTH, statutu vitamínu D (25-OHD3) či parathormonu a také 24hodinový sběr moči s měřením koncentrace a ztrát vápníku a fosforu. Pro zhodnocení kostního obratu je třeba měřit hladiny markerů osteoresorpce (například CTX) a osteoformace (kostní specifická ALP). Dále je potřeba při volbě přípravku zohlednit **skeletární i extraskeletární účinky léčiva** u konkrétního pacienta z pohledu

jeho komorbidit, špatné tolerance léčiv či dalších rizikových faktorů. Řada pacientů vykazuje **špatnou complianci** s předepsanými léky, nemluvě o substituci vápníku a vitamínu D. Z těchto důvodů má velký význam edukace nemocných, tištěné informační materiály či pravidelný kontakt s nemocným. Compliance s léčbou také zvyšují některé léčebné režimy, které posilují cyklické podání léku spojené s návštěvou zdravotnického zařízení (i. v. formy bisfosfonátů, s. c. podání denosumabu). Je potřebný pravidelný kontakt s lékařem, který léčbu osteoporózy u pacientky řídí. **Monitorace léčby**, ve většině případů prováděná měřením denzity po 1–2 letech léčby, měřením hladin markerů osteoresorpce/formace po 3–6 měsících po zahájení léčby, sběrem dat o toleranci léčiva či o případných frakturách, poskytuje jak lékaři, tak pacientovi cennou zpětnou informaci o účinku a významu nasazené terapie. Zatímco **doba terapie** deriváty parathormonu je daná (18–24 měsíců), ohledně dlouhodobé terapie bisfosfonáty stále panuje řada otázníků. Údaje prokazující účinnost většiny léků v prevenci zlomeniny pokrývají období 2–4 let. Přerušení terapie vede k poklesu kostní denzity, situace se však liší mezi jednotlivými preparáty. Riziko zlomenin zůstává v průběhu prvního roku po vysazení bisfosfonátů snižené, a to zejména u vysoce compliantních pacientek a těch, které dosáhly „osteopenického“ T skóre (nad -2,5 SD), což umožňuje zvážení „bisfosfonátových prázdnin“. Dlouhodobá terapie či naopak její ukončení musí být zvážováno individuálně na konci 3–5leté periody úvodní léčby bisfosfonáty při zvážení všech případných rizik či prospěchu.

Farmakoterapie osteoporózy

U postmenopauzálních žen s osteoporózou by měla být zvážena farmakoterapie. Tabulka 1 sumarizuje údaje vycházející z registračních studií o efektu jednotlivých preparátů na snížení rizika vertebrálních a nevertebrálních zlomenin (8).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat ženám s anamnézou nedávné zlomeniny, včetně fraktury krčku femuru. Léky užívané při léčbě osteoporózy lze schematicky rozdělit do dvou skupin, na přípravky snižující resorpci a přípravky zvyšující kostní novotvorbu. Novější rozdělení přípravků vyděluje čtyři skupiny léků:

- léky „odstraňující“ příčinu:
 - estrogeny s nebo bez gestagenů,
 - tibolon,
 - selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM) – raloxifen, bazedoxifen,
- přípravky chemicky blokující kostní metabolismus:

- bisfosfonáty (alendronát, risedronát, ibandronát, zolendronát),
- stimulatory či inhibitory buněčné aktivity:
 - PTH a jeho deriváty, stroncium ranelát, kalcitonin,
- přípravky zasahující do mezibuněčných regulací:
 - denosumab.

Vápník a vitamin D představují v léčbě osteoporózy přípravky, které by měly tvořit základ jakékoliv léčby. Údaje o klinické účinnosti suplementace vápníku a vitamínu D pocházejí z prospektivních, randomizovaných a placebem kontrolovaných studií. Ačkoliv naprostá většina těchto studií potvrdila efekt suplementace na zachování kostní denzity (10, 11), důkazy o efektu samotné suplementace na snížení rizika fraktur jsou variabilní. Jedna z největších studií provedená v této oblasti (Women's Health Initiative) ukázala zásadní význam dobré compliance s užíváním vápníku a vitamínu D pro manifestaci plného efektu na snížení rizika fraktur (12). Je potvrzen rovněž významný inverzní vztah mezi sérovou koncentrací 25(OH) D3 a hladinou parathormonu. Aktivní formu vitamínu D (kalcitriol) lze považovat za endokrinní molekulu (hormon) produkovanou ledvinou, která má rovněž další významné metabolické a imunomodulační aktivity. Nedostatek vitamínu D je v populaci postmenopauzálních žen velmi častý a normalizace jeho statutu je někdy velmi obtížná. V léčbě osteoporózy nelze opomenout zcela fundamentální roli vitamínu D a vápníku, kterou hrají v homeostáze kosti a organismu. Denní dávka vitamínu D by měla u postmenopauzálních žen dosahovat 800 IU. Vyšší dávky jsou indikovány v případě jeho malabsorpce či urychleného metabolismu při užívání anti-epileptické terapie. Místo aktivních metabolitů v léčbě osteoporózy lze spatřovat zejména v léčbě starších nemocných se sarkopenií, se zvýšeným rizikem pádu a s přítomností renální nedostatečnosti, ať už vyjádřené klinicky, či pouze poklesem glomerulární filtrace pod 65 ml/minutu. Postmenopauzální ženy (a také starší muži), by měly užívat adekvátní suplementaci vápníku. Ohledně doporučované dávky vápníku však stále panují kontroverze. Vysoké dávky jsou zřejmě spojeny s rizikem akcelerace aterosklerózy. Za zcela bezpečnou a potřebnou lze považovat suplementaci 500–1 000 mg/denně, aby se celkový příjem vápníku včetně prvku přijímaného stravou blížil 1 200 mg/den. Suplementace vápníku příznivě

ovlivňuje lipidové spektrum, zlepšuje kontrolu hypertenze a hmotnosti a zmírňuje klimakterické potíže (13).

HRT-ERT. Výsledky randomizovaných, placebo kontrolovaných studií potvrdily, že podávání hormonální substituční terapie (HRT) vede ke zvýšení kostní denzity a snížení rizika fraktury. Estrogeny mají díky svému působení na alfa a beta estrogenní receptory v kosti silný antiresorpční vliv prostřednictvím útlumu produkce resorpčních působků, jako je IL-1, TNFalfa či RANKL. Podobně jako IGF-1 zvyšují efekt vlivu fyzické zátěže na kost. Podávání HRT postmenopauzálním ženám je účinnou prevencí úbytku kostní hmoty, vykazuje podstatně vyšší účinnost ve srovnání s podáváním kalcia či placeba. Studie WHI prokázala vliv podávání hormonální substituční terapie na snížení rizika zlomenin femuru, vertebrálních zlomenin i ostatních osteoporotických zlomenin. Těchto výsledků bylo dosaženo jak při podávání kombinované hormonální terapie (estrogen – progestin), tak při podávání samotných estrogenů. Uživatelky hormonální substituční terapie mají významně nižší riziko zlomeniny než ženy neléčené. Tento efekt byl prokázán u všech typů HRT bez závislosti na formě podání (perorální, transdermální) či na dávkování (cyklické, kontinuální) (14). Problémem, který komplikuje široké využití HRT v léčbě postmenopauzální osteoporózy, je zvýšené riziko karcinomu prsu a zvýšení kardiovaskulární mortality, jakož i zvýšené riziko tromboembolizmu u nemocných užívajících v klimakteriu estrogenní substituci. V současné době je HRT či tibolon (syntetická estrogenní molekula) indikovaná pro léčbu klimakterického syndromu a její podávání by mělo být individualizováno a časově omezeno (15).

Raloxifen je selektivní modulátor estrogenních receptorů, který má schopnost inhibovat osteoklasty. Působí vazbou na estrogenní receptory a má stejně jako estrogeny vliv na produkci růstových faktorů a cytokinů, které regulují osteoklastogenezi a aktivitu osteoklastů. Raloxifen prokázal účinnost na prevenci postmenopauzálního úbytku kostní hmoty a vertebrálních zlomenin v průběhu 3leté dvojité slepé studie MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) u 7 700 postmenopauzálních žen s osteoporózou. Při prodloužení léčby o další rok se nadále snižovalo riziko vertebrálních fraktur (16), nebyl však prokázán efekt na snížení rizika nevertebrálních zlomenin.

Bisfosfonáty jsou analoga pyrofosfátu (P-O-P), která se používají mimo oblast osteoporózy také v léčbě závažných kostních chorob

spojených se zvýšenou kostní resorpcí a se ztrátou kostní hmoty, jakou jsou kostní metastázy, kostní postižení u mnohočetného myelomu či Pagetova choroba. Mají podobné vlastnosti zejména z hlediska farmakokinetiky. Inhibují kostní resorpci prostřednictvím svého účinku na osteoklasty a jejich prekursor.

Alendronát snižuje dle výsledků základních registračních placebem kontrolovaných studií (FIT1, FIT2) v trvání 3 a 4 roky riziko vertebrálních fraktur, zlomenin proximálního femuru a riziko fraktur distálního předloktí (17). Tříletá léčba alendronátem vede k nárůstu BMD o 8,8 % v oblasti bederní páteře a o 5,9 % v oblasti proximálního femuru. Alendronát snižuje hladinu ukazatelů kostní resorpce o 50–80 % (18).

Risedronát snížil v obou větvích tříleté registrační studii VERT-NA a VERT-MN riziko nových zlomenin obratlů o 61–65 % po prvním roce, tříleté riziko bylo sníženo o 41–49 %. Riziko non-vertebrálních zlomenin bylo sníženo o 39 % v jedné větvi, ve druhé nedosáhlo statistické významnosti. Studie HIP zaměřená na hodnocení rizika fraktur proximálního femuru prokázala 40 % snížení jejich incidence ve skupině žen s těžkou osteoporózou v oblasti proximálního femuru ve věku 70–79 let po 2 letech léčby. Risedronát v těchto studiích rovněž významně zvyšoval kostní denzitu v bederní páteři, u krčku femuru i trochanteru (19, 20).

Ibandronát v dávce 2,5 mg denně po třech letech podávání snižuje riziko vertebrálních zlomenin o 62 % (21, 22). Údaje o účinku ibandronátu na riziko zlomenin proximálního femuru chybí vzhledem k poměrně nízkému průměrnému věku účastnic studie (69 let), kdy ještě není riziko těchto fraktur podstatně zvýšeno. *Posthoc* analýza studie BONE prokázala významnou redukci rizika nevertebrálních zlomenin v podskupině vysoce rizikových nemocných s $T < -3,0$ SD v krčku stehenní kosti. Vyšší dávky ibandronátu (150 mg měsíčně perorálně či 3 mg 1 × 3 měsíce i.v.) významně snižují riziko nevertebrálních zlomenin dle metaanalýzy osmi randomizovaných studií (23).

Základní tříleté registrační studie **kyseliny zoledronové**, studie HORIZON PFT a HORIZON RFT, prokázaly 70 % redukci rizika vertebrálních, 25 % snížení rizika nevertebrálních zlomenin a 41 % snížení rizika zlomenin proximálního femuru a snížení rizika dalších zlomenin po fraktuře krčku femuru (24, 25). Podání tohoto léku také dle výsledků ze studie HORIZON RFT snižuje riziko úmrtí u nemocných po fraktuře krčku femuru o 28 % oproti placebu po třech letech podávání. S klinickým nálezem korelovala

i zjištěná hodnota kostní denzity: ve skupině léčené zoledronátem došlo v oblasti celé kyčle po 3 letech k navýšení o 5,5 % (o 3,6 % v krčku femuru) oproti výchozím hodnotám.

PTH 1–34 (teriparatid) a PTH 1–84 na rozdíl od antiresorpční terapie stimulují kostní novotvorbu a aktivují kostní remodelaci. Při intermitentním subkutánním podávání významně zvyšují kostní resorpci a snižují riziko zlomenin.

Teriparatid. Základní studií, která potvrdila účinnost teriparatidu ve srovnání s placebem, byla Fracture Prevention Trial, která zahrnovala 1 637 postmenopauzálních žen s předchozí zlomeninou obratlé, které byly randomizovány k užívání PTH (20 nebo 40 µg/den subkutánně) nebo placeba (26). Po 18měsíční terapii ve skupině léčené 20 µg teriparatidu denně došlo k 9 % nárůstu BMD v oblasti bederní páteře a 3 % nárůstu v oblasti krčku femuru ve srovnání s placebem, ve skupině léčené 40 µg pak k 13 a 6 % nárůstu. 18měsíční terapie teriparatidem prokázala významné snížení rizika zlomenin, relativní riziko vertebrální zlomeniny bylo 0,35 a 0,31 (pro dávky 20 a 40 µg denně) a pro nevertebrální zlomeniny 0,46 a 0,47. Prodloužení léčby na 24 měsíců vedlo k dalšímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře i krčku femuru.

PTH 1–84. Ve studii TOP bylo sledováno 2 532 postmenopauzálních žen s a nebo bez předchozí vertebrální zlomeniny, které byly randomizovány k užívání 100 µg PTH 1–84 denně nebo placeba po dobu 18 měsíců. Po léčbě PTH 1–84 došlo k nárůstu BMD v oblasti bederní páteře o 6,9 % ve srovnání s placebovou skupinou a o 2,5 % v oblasti krčku femuru. Léčba PTH 1–84 působila preventivně na vznik první vertebrální zlomeniny u žen, které doposud zlomeninu neprodělaly, jakož i redukovala riziko další vertebrální zlomeniny u žen s anamnézou fraktury. Na rozdíl od teriparatidu nebyl prokázán vliv na snížení rizika nevertebrálních zlomenin (27).

V současné době je terapie parathormonem 1–84 schválena pro léčbu těžké postmenopauzální osteoporózy, léčba teriparatidem má navíc indikaci mužské osteoporózy a osteoporózy indukované glukokortikoidy.

Kalcitonin je lék, který byl řadu let používán pro svůj antiresorpční efekt v terapii osteoporózy zejména v případech bolestivých kompresních fraktur. Používání kalcitoninu v léčbě osteoporózy však bylo ukončeno v roce 2012 pro nové údaje o zvýšeném riziku nádorů při jeho dlouhodobém použití.

Stroncium ranelát je preparát inhibující kostní resorpci a zároveň zvyšující kostní formaci, který prokázal svou dlouhodobou účinnost

v léčbě osteoporózy v placebem kontrolovaných studiích. V pětileté placebem kontrolované studii TROPOS na 5 091 postmenopauzálních ženách, které denně užívaly 2 g stroncium ranelátu nebo placebo a byly suplementovány kalcie a vitamínem D, bylo relativní riziko nevertebrálních zlomenin po pětileté léčbě sníženo o 15 % oproti placebové skupině. Zároveň došlo i k 24% redukci zlomenin obratlů. Tato data potvrzují účinnost dlouhodobé léčby stroncium ranelátem, což bylo potvrzeno i v další randomizované dvojité slepé studii SOTI, která byla zaměřena na potvrzení účinnosti a snášenlivosti terapie stroncium ranelátem. Do studie bylo zařazeno celkem 1 659 žen, které užívaly buď 2 g stroncium ranelátu či placebo a zároveň suplementaci kalcia a vitamínu D. Všechny pacientky měly anamnézu prodělané vertebrální zlomeniny a T skóre < -2,4. Po 3leté léčbě došlo u žen léčených stroncium ranelátem k 41% poklesu rizika vertebrální zlomeniny, novou zlomeninu utrpělo 28,4% pacientek v placebové skupině a 17,7% ve skupině léčené. Ve skupině léčené byl rovněž zaznamenán nárůst BMD, a to o 8,1% v oblasti bederní páteře, 8,3% v oblasti krčku femuru a 9,8% v oblasti kyčle. Po čtvrtém roce léčby pak došlo k další redukci počtu nových zlomenin obratlů (28, 29, 30). Stroncium ranelát si svůj kontinuální pozitivní efekt na kostní denzitu bederní páteře a proximálního femuru zachovává i po osmi letech používání, jak prokazují extenze studií SOTI a TROPOS. Desetiletá extenze obou studií navíc prokazuje rovněž setrvalý efekt přípravku na snížení incidence jak vertebrálních, tak non-vertebrálních zlomenin.

Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG2, která specificky a s vysokou afinitou cílí RANKL (Receptor activator of nuclear factor NF-kappa-B ligand), esenciální mediátor formace, funkce a přežívání osteoklastů. RANKL se v rámci procesu aktivace osteoklastů váže na svůj receptor RANK, patřící do rodiny TNF receptorů a exprimovaný osteoklasty a jejich progenitory. Denosumab napodobuje fyziologickou funkci osteoprotegerinu, cytokinu neutralizujícího RANKL a bránícího osteoresorpci. Vyvážení RANKL, ať už osteoprotegerinem či denosumabem, zabraňuje formaci osteoklastů, inhibuje jejich funkci a zkracuje jejich přežívání. Studie III. fáze hodnotily efekt podávání denosumabu v dávce 60 mg v subkutánní formě každých 6 měsíců.

FREEDOM je tříletá studie kontrolovaná placebem zahrnující 7 868 postmenopauzálních žen s osteoporózou, která byla koncipována k průkazu efektu denosumabu na snížení rizika

Tabulka 1. Efekt nejčastěji používaných léčiv postmenopauzální osteoporózy v kombinaci s vápníkem a vitamínem D na snížení rizika fraktur (upraveno dle citace 25)

Lék	Snížení rizika vertebrálních fraktur		Snížení rizika nevertebrálních fraktur	
	Osteoporóza	Manifestní osteoporóza ^a	Osteoporóza	Manifestní osteoporóza ^a
HRT	+	+	+	+
Raloxifen	+	+	NA	NA
Alendronát	+	+	NA	+
Risedronát	+	+	NA	+
Ibandronát	NA	+	NA	+ ^b
Zoledronát	+	+	NA	+ ^c
Stroncium ranelát	+	+	+	+
Denosumab	+	+ ^c	+	+ ^c
Teriparatid a PTH (1–84)	NA	+	NA	+ ^d

NA – nejsou údaje, + efektivní lék
^a – ženy s předcházející vertebrální frakturou
^b – pouze v určitých skupinách nemocných (*post hoc* analýza)
^c – smíšené skupiny nemocných s i bez prevalentní vertebrální zlomeniny
^d – prokázána pouze v případě teriparatidu

osteoporotických fraktur. Tříleté podávání denosumabu vedlo ve srovnání s placebem k 68% poklesu rizika zlomenin obratlů a 20% poklesu rizika ne-vertebrálních zlomenin. Riziko zlomenin proximálního femuru bylo sníženo o 40%. BMD bederní páteře se při léčbě denosumabem zvýšilo za 3 roky o 9,2%, u proximálního femuru o 6% (31). Jelikož na základní tříletou studii FREEDOM navazuje extenze, pětiletá i šestiletá data prokazují konzistentní efekt na snížení rizika fraktur i dobrý bezpečnostní profil léku.

Bezpečnost antiporotické terapie

Ačkoliv bezpečnost antiporotické terapie není hlavní náplní tohoto přehledu, je třeba zmínit základní fakta alespoň stručně. Hlavním problémem terapie HRT je zvýšené riziko karcinomu prsu, riziko trombembolické choroby (TEN) a kardiovaskulárních komplikací. Rovněž terapie raloxifenem zvyšuje riziko TEN. U bisfosfonátů panují kontroverze ohledně jejich dlouhodobého podávání paradoxně zejména z pohledu kostní bezpečnosti. Je popisovaná zvýšená incidence fraktur v nezvyklých lokalizacích (pánevní kosti, diafýza kosti stehenní, křížová kost, žebra). Další oblastí je pak riziko osteonekrózy čelisti referované zejména u nemocných léčených intravenózními formami bisfosfonátů, a to zejména v onkologii. V prevenci se doporučuje důsledná sanace chrupu postmenopauzální žen před zahájením terapie bisfosfonáty. Hlavními nežádoucími účinky léčby deriváty PTH jsou nauzea, bolesti hlavy a hyperkalcémie. V souvislosti s terapií osteoporózy stroncium ranelátem byl pozorován v některých kohortách pacientů mírně

vyšší výskyt trombembolické choroby a infarktu myokardu. Epizoda venózní trombembolické nemoci, jakož i dočasná či permanentní imobilizace pacienta, nekorigovaná hypertenze, ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění či cerebrovaskulární onemocnění představují kontraindikace terapie tímto přípravkem. V postmarketingovém sledování byl pozorován vzácně výskyt kožních reakcí, jako je DRESS syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), SJS (Stevens-Johnsonův syndrom) a TEN (toxic epidermal necrolysis). U pacientek užívajících denosumab je častější výskyt infekcí podkoží včetně erysipelu a některé studie ukazovaly mírně vyšší výskyt všech infekcí, byť tyto případy nedosahovaly statistické významnosti. V registračních studiích u postmenopauzální osteoporózy nebyl pozorován výskyt osteonekrózy čelisti, tato komplikace byla popsána v extenzích studií a také ve studiích u mnohočetného myelomu či u metastazujícího karcinomu.

Nefarmakologická prevence vzniku fraktury

Základem nefarmakologické intervence v prevenci vzniku osteoporotické fraktury je opět nutrice a fyzická aktivita a odstranění či snížení rizika pádu. Pacienti by se rovněž měli vyhnout, pokud je to možné, užívání léčiv zvyšujících kostní ztráty (glukokortikoidy, antiepileptika) či zvyšujících riziko pádu (hypnotika, neuroleptika). Poučení pacienta by mělo obsahovat apel na korekci zraku, úpravy domácího prostředí z pohledu rizika pádu a vhodné použití pomůcek při pohybu venku. V určitých situacích,

u pacientů s vysokým rizikem pádu a s nízkou kostní hmotou, lze využít i tzv. protektorů kyčlí, u kterých je však někdy problematické zajistit dostatečnou compliance pacienta.

Závěr

V posledních desetiletích jsme svědky zavedení řady nových léků do léčby osteoporózy, které jsou schopny různým mechanismem účinku potlačit kostní resorpci či posílit formaci, a tak zasáhnout do kostního metabolismu. Významným způsobem se rozšiřují poznatky o vlivu genetiky, životního stylu, stravy či fyzické aktivity na vývoj zdravého skeletu. Správné využití těchto poznatků může pomoci pozitivně ovlivnit nepříznivé odhady nárůstu incidence osteoporotických zlomenin zmiňované v úvodu přehledu.

Literatura

- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 669–674.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten years risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002; 30: 251–258.
- Cauley JA, Lui LY, Stone KL, et al. Longitudinal study of changes in hip bone mineral density in Caucasian and African-American women. *J Am Geriatr Soc*; 2005; 53: 183–189.
- Stěpán JJ, Vaculík J, Pavelka K, et al. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. *Calcif Tissue Int* 2012; 90: 365–372.
- Dent CE. Keynote address: Problems in metabolic bone disease. In: Frame B. *Clinical Aspects of Metabolic Bone Disease*. Amsterdam: Excerpta Medica 1973: 1–7.
- Žofková I. Měkké tkáně a skelet. In *Osteologie a kalcium fosfátový metabolismus*. Grada Publishing a.s., Praha 2012: 66–71.
- Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KS, et al. Risk of Mortality Following Clinical Fractures. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 556–561.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2013; 24: 23–57.
- Lewiecki EM. Managing osteoporosis, Challenges and strategies. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2009; 76: 457–466.
- Daly RM, Brown M, Bass S, et al. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men, a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 397–405.
- Meier C, Woitge HW, Witte K, et al. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss, a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1221–1230.
- Jackson RD, La Croix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669–683.
- Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women, a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002; 112: 343–347.
- Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density, results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389–1396.
- National Institutes of Health. Women's Health Initiative. 2003. <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/>.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis, four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609–3617.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437–1443.
- Cummings SR, Black DM, Thompson D, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures, results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–2082.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis, a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344–1352.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip intervention program study group, effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip intervention program study group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333–340.
- Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis, one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838–1846.
- Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–1249.
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk, results from the BONE study. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 792–798.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
- Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P, et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 1211–1218.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effects of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density of postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1334–1341.
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis, a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326–331.
- Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1687–1692.
- Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83–91.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis, Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816–2822.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2014

Článek přijat k publikaci: 3. 9. 2014

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

III. interní klinika – nefrologie, revmatologie,
endokrinologie FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
pavel.horak@fnol.cz