

PREVENCE A LÉČBA OSTEOPORÓZY

AUTOR

Bc. PharmDr. Ivana Minarčíková, Ph.D.; HTA Pharmacy s.r.o., Brno

OPONENT

PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D.; Ústav farmakologie a toxikologie Farmaceutická fakulta
Masarykova univerzita Brno



**Česká lékárnická
komora**

OBSAH

1. Konzultace v lékárně k osteoporóze
 2. Základní informace o osteoporóze
 3. Průběh osteoporózy
 4. Primární a sekundární osteoporóza
 5. Rizikové faktory pro vznik osteoporózy
 6. Odhad rizika vzniku osteoporotické zlomeniny
 7. Režimová doporučení pro prevenci osteoporózy
 8. Jaké jsou nejčastější problémy pacientů s neléčenou osteoporózou
 9. Vyhledávání pacientů s osteoporózou v České republice
 10. Algoritmus terapie osteoporózy
 11. Terapie osteoporózy
 12. Farmakoterapie osteoporózy
 13. Závěr
- Seznam použitých zkratk
Seznam použité literatury a zdrojů

1. KONZULTACE V LÉKÁRNĚ K OSTEOPORÓZE

Charakteristika pacienta	Obsah konzultace farmaceuta	Spektrum otázek
s antiosteoporotickou léčbou	Prevence osteoporózy Pacientova léčba a její důležitost	Základní informace o osteoporóze a jejím průběhu. Jaké jsou rizikové faktory pro vznik osteoporózy.
s rizikovým faktorem pro vznik osteoporózy	Prevence osteoporózy Informace o osteoporóze Informace o rizikovosti neléčené osteoporózy Odeslání pacienta k lékaři	Kdy začít s prevencí osteoporózy. Jaká jsou režimová doporučení pro prevenci osteoporózy. Jaká má být racionální strava při prevenci osteoporózy. Jaké jsou nejčastější problémy pacientů s neléčenou osteoporózou.
bez rizikového faktoru a bez antiosteoporotické léčby	Prevence osteoporózy Základní informace o osteoporóze	Jaké je riziko, že budu mít osteoporotickou zlomeninu v dalších 10 letech. Jaký pohyb má mít pacient s osteoporózou a čeho se má v souvislosti s pohybem vyvarovat. Jak se vyhledávají pacienti s osteoporózou v České republice. Jaký je postup léčby osteoporózy. Jaká je nefarmakologická léčba osteoporózy.
děti, preadolescenti, adolescenti	Prevence osteoporózy	Jaká je farmakologická léčba osteoporózy.

2. ZÁKLADNÍ INFORMACE O OSTEOPORÓZE

Osteoporóza je onemocnění chronického charakteru, jehož základy mohou vznikat již v dětství a dospívání, ale projevuje se až v dospělosti. Je to systémové metabolické onemocnění skeletu, kdy dochází k redukci kostní hmoty v objemové jednotce a porušení mikroarchitektury kosti, což vede ke snížení mechanické odolnosti kosti a ve výsledku ke zvýšenému riziku vzniku zlomeniny. Za osteoporotickou frakturu lze považovat každou, která vznikla za působení malého, nebo žádného násilí, resp. k níž dojde následkem pádu z výšky stojící postavy, nebo z výšky menší. Při osteoporóze může vzniknout zlomenina kterékoliv kosti, avšak často to bývají zlomeniny obratlů (kompresivní) a proximálního femuru, což může znamenat nejen invalidizaci a závislost zlomeninou postižené osoby na pomoci ostatních, ale v konečném důsledku může mnohdy vést k předčasnému úmrtí nemocného. Zlomenina krčku stehenní kosti je v 10–20 % příčinou smrti do 1 roku. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Nárůst rizika zlomenin je výrazně spjat s věkem a po sedmdesátém roce věku narůstá v případě rizika fraktury proximálního femuru exponenciálně. Obdobně i incidence dalších typických osteoporotických fraktur, tedy kompresivních fraktur obratlů či jiných fraktur, narůstá s každou dekádou věku na dvojnásobek. Je navíc skutečností, že každá osteoporotická zlomenina zvyšuje riziko zlomeniny další, a to velmi výrazně, a nejen v téže lokalitě. ⁽³⁾

Osteoporóza je velmi častá nemoc, v civilizovaných zemích světa se její výskyt projevuje u 5–8 % populace. Postihuje dominantně osoby vyššího věku, typický je výskyt u žen v období po menopauze a později. U mužů vzniká osteoporóza obvykle ve vyšším věku. Pro zdůraznění významu prevence a včasné léčby tohoto onemocnění vyhlásila Světová zdravotnická organizace 20. říjen za Světový den boje proti osteoporóze. ⁽³⁾⁽⁴⁾

Cílem léčby osteoporózy je snížit riziko zlomenin a zlepšit kvalitu života pacientů se zlomeninami. ⁽¹⁾

3. PRŮBĚH OSTEOPORÓZY

Kostní tkáň je od narození až do smrti organismu stále přestavována. V mládí dominuje novotvorba kostní tkáně, v dospělosti pak vyvážená osteoresorpce s novotvorbou, nerovnováha, způsobená nadměrnou resorpcí při nedostatečně zvýšené novotvorbě (stav typický při deficitu estrogenů), vede k osteoporóze. ⁽³⁾

Během osteoporózy dochází k vystupňování tvorby a aktivity osteoklastů a kostní resorpce s následným úbytkem kostní hmoty a zhoršením její kvality, zejména v oblastech skeletu, kde převažuje trámčitá kost. Zvyšuje se incidence zlomenin zápěstí, obratlů, krčku stehenní kosti, krčku pažní kosti. S věkem se postupně snižuje také aktivita osteoblastické řady

a klesá novotvorba. Nerovnováhu mezi resorpcí a novotvorbou prohlubuje sekundární hyperparatyreóza při nedostatečném příjmu vápníku a jeho sníženém vstřebávání (v důsledku poklesu koncentrace vitamínu D a estrogenů). Postupně se zvyšuje incidence neobratlových zlomenin (až 80 %), včetně zlomeniny proximálního femuru, dochází k únavovým zlomeninám (např. záprstní kosti nohy). S věkem také klesá svalová síla (pokles o 10 až 20 % na každých deset let po dosažení věku 50 let) a zvyšuje se riziko pádů. U mužů dochází k úbytku kostní hmoty o něco pomaleji, jelikož muži získali větší kosti v průběhu puberty a kostní hmotu během stárnutí ztrácejí pomaleji (chybí náhlý úbytek androgenů).⁽¹⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

4. PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZA

K **primární osteoporóze** se řadí hlavně postmenopauzální (typ I) a senilní (typ II) osteoporóza.

- Postmenopauzální osteoporóza je 6x častější u žen než u mužů. Vzniká jako důsledek deficitu estrogenů po fyziologické menopauze a její časový nástup je různý: existují pacientky, u kterých se vyvine rychle, během několika málo let po přechodu, typičtější je vznik po 5–10 letech od klimakteria. Po ukončení fertilního období se množství kostní hmoty upravuje k úrovni, kterou vyžaduje mechanická zátěž kostí, a která odpovídá svalové hmotě.⁽³⁾⁽⁷⁾
- Senilní osteoporóza je charakterizována věkem nad 65 let a je 2x častější u žen. Přestože kvalita množství kostní hmoty je ze 75–80 % dána geneticky, lze vzniku osteoporózy prevencí předcházet a včasnou léčbou a vhodnou prevencí je možné zabránit zlomeninám.⁽³⁾⁽⁷⁾

Mezi primární osteoporózy bývají někdy řazeny i idiopatická osteoporóza (vznikající častěji v mladším věku, bez známé příčiny) a juvenilní osteoporóza.⁽³⁾

U sekundární osteoporózy jsou příčinou základní choroby, kterých je celá řada a patří mezi ně endokrinní onemocnění (např. diabetes mellitus, neléčená zvýšená funkce štítné žlázy, mentální anorexie, dlouhodobá amenorea), imobilizace, onemocnění jater, ledvin, malnutrice, chronická zánětlivá onemocnění (revmatoidní artritida) nebo iatrogeně vyvolaná osteoporóza léky (typicky například dlouhodobé užívání glukokortikoidů v dávce nad 5 mg).⁽³⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

5. RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VZNIK OSTEOPORÓZY⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁸⁾

Léčiva (výběr)

- nejčastěji to jsou kortikoidy, které jsou velmi často používány chronicky v léčbě některých onemocnění, dlouhodobá léčba: 3 měsíce v denní dávce ≥ 5 mg prednisonu nebo jeho ekvivalent [$>7,5$ mg prednisonu denně podávaná déle než 3 měsíce zvyšuje riziko osteoporotické zlomeniny o 15–20 %] Je-li tedy nezbytně nutné používat kortikoidy je na místě podávat co nejnižší dávku, co nejkratší dobu a podle potřeby volit vhodnější lékovou formu (např. u astmatu inhalační formy).
- chronický nedostatek vitamínu D,
- nedostatečný příjem vápníku,
- inhibitory protonové pumpy,
- thiazolidindiony (rosiglitazon (ukončena registrace), pioglitazon),
- léčba hormonů štítné žlázy v supresních dávkách (TSH $<0,3$ mU/l),
- inhibitory aromatáz při léčbě nádorových onemocnění, agonisté GnRH, antiandrogeny.

Nemoci

Onemocnění, která vyvolávají sekundární osteoporózu, mezi která se řadí nejen nemoci uvedené v kapitole 4, ale také:

- zvýšená funkce štítné žlázy a příštítných tělísek, kůry nadledvin (hypertyreóza, hyperparathyreóza, Cushingův syndrom),
- neléčený hypogonadismus u mužů a u žen,
- pacienti s poruchami trávení (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, malabsorpce, v některých případech i vegetariáni).

Životní styl

- aktuální kouření a příjem alkoholu více než 3 jednotky denně (1 jednotka = 10 ml 100% alkoholu) [Pozn.: 1 pivo 10° představuje cca 1,8 jednotek, pivo 12° 2,1 jednotky, 175 ml vína 2,1 jednotek, 5 cl 40% alkoholu 2 jednotky],
- chybějící tělesná aktivita a pohyb, neschopnost vstát ze židle bez pomoci rukou,
- nízká hodnota BMI (Body-mass index): astenických typ
- obezita

Neovlivnitelné faktory

- genetická výbava a pozitivní rodinná anamnéza,
- věk (nad 50 let pro obě pohlaví),
- ženské pohlaví.

6. ODHAD RIZIKA VZNIKU OSTEOPOROTICKÉ ZLOMENINY

Desetiletou pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny (proximálního femuru, zlomenina obratle, distálního předloktí, fraktura v oblasti paže) lze vypočítat pomocí nástroje FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, nástroj pro hodnocení rizika zlomenin). Algoritmus FRAX posuzuje riziko zlomenin na podkladě hodnocení nejvýznamnějších rizikových faktorů, 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, obrázek 1.⁽²⁾⁽⁹⁾

Nástroj FRAX je jako kalkulačka v českém jazyce online dostupný na: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=cz>

Dotazník:

1. Věk (mezi 40 a 90 lety) nebo Datum narození
 Věk: 90 R: 1934 M: 12 D: 31

2. Pohlaví ☐ Muž ☒ Žena

3. Hmotnost (kg) 100

4. Výška (cm) 200

5. Prodělaná zlomenina ☒ Ne ☐ Ano

6. Zlomenina v oblasti kyčle u rodičů ☐ Ne ☒ Ano

7. Kouření v současnosti ☒ Ne ☐ Ano

8. Glukokortikoidy ☒ Ne ☐ Ano

9. Revmatoidní artritida ☐ Ne ☒ Ano

10. Sekundární osteoporóza ☒ Ne ☐ Ano

11. Alkohol 3 nebo více jednotek/den ☒ Ne ☐ Ano

12. BMD krčku femuru (g/cm²)
 Select BMD [v] []

Vymazat Vypočítat

BMI: 25.0
 Desetiletá pravděpodobnost fraktury (%)

bez BMD

Hlavní osteoporotická	49
Zlomenina v oblasti kyčle	43

Obrázek 1. Dotazník pro výpočet pravděpodobnosti vzniku osteoporotické zlomeniny v dalších 10 letech⁽⁹⁾

7. REŽIMOVÁ DOPORUČENÍ PRO PREVENCI OSTEOPORÓZY

Primární prevence	Jejím cílem je zajištění co možná nejvyššího množství dosažitelné kostní hmoty během dětství a dospívání. Po celý zbytek života se získanou kostní hmotou pokoušíme udržet. V této prevenci hraje klíčovou roli dostatečná pohybová aktivita, racionální strava, dostatečný příjem vápníku a vitamínu D, přiměřená produkce pohlavních hormonů (včasné rozpoznání a léčení poruch pohlavního dospívání). ⁽²⁾⁽¹⁰⁾
Sekundární prevence	Jejím cílem je zabránit ztrátám kostní hmoty v dospělosti. V této prevenci je zásadní pohybová aktivita, prevence pádů, racionální strava, dostatečný příjem vápníku a vitamínu D, vyvarování se ovlivnitelných rizikových faktorů, brzké rozpoznání rizikových faktorů vzniku osteoporózy, včasná diagnostika osteoporózy, včasná a účinná léčba. ⁽²⁾⁽¹⁰⁾

POHYB

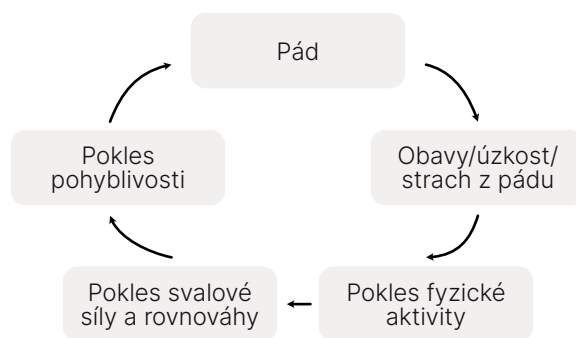
Pohybová aktivita je nedílnou součástí prevence osteoporózy. **Fyzická aktivita a vliv gravitace jsou nejdůležitějšími faktory pro kostní růst a remodelaci kosti.** V případě, že skelet není zatěžován, dochází ke stimulaci kostní resorpce a klesá aktivita osteocytů i osteoblastů. Vyšší tělesná hmotnost u starších osob proto znamená větší množství kostní hmoty. Lidé, kteří absolvují různé diety s následným jojo efektem, mají nižší množství kostní hmoty než osoby s nekolísající hmotností. U mladších jedinců je ideální cvičení a sporty vyšší intenzity, vyšší zátěže a vytrvalosti. Ve starším

věku jsou největším osteogenním stimulem cvičení a sporty středně intenzivní, krátkodobějšího charakteru s včleněnými pauzami mezi jednotlivými cvičeními. Taková cvičení jsou vhodnější než dlouhodobá s velkou zátěží. Pacienti se mají vyvarovat švihových, prudkých a prudkých rotačních pohybů. U starších lidí nebo u osob s vysokým BMI lze doporučit cvičení na balónech, popř. taichi. Fyzická aktivita u některých postmenopauzálních žen je nízká, protože nejsou motivovány. Nalezení motivace k fyzické aktivitě je zásadním krokem, protože nedostatečná pohybová aktivita se ukázala jako nejsilnější rizikový faktor zlomeniny proximálního femuru v australské studii, která analyzovala data od téměř 70 tisíc postmenopauzálních žen. Nejvhodnějšími typy pohybu pro stimulaci kostní novotvorby a posílení patřičných svalových skupin jsou chůze (nordic-walking), aerobní cvičení a taichi. U žen po menopauze i mužů nad 50 let je doporučeno cvičit po dobu alespoň 30 minut nejméně třikrát týdně.⁽¹⁾⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾

PREVENCE PÁDŮ

Každý třetí člověk ≥ 65 let a každý druhý ve věku >80 let během jednoho roku alespoň jednou upadne. Mnoho z nich, dokud se nezraní, nevyhledají lékařskou pomoc.⁽¹⁰⁾ K pádům přispívá řada příčin a riziko pádů zvyšuje pokles svalové síly při imobilizaci. Protrahovaný klid na lůžku (pobyt v nemocnici, pooperační stavy) může být pro pacienta vzhledem k možným ztrátám kostní a svalové hmoty patologický. Je nutné pacienta co nejdříve vertikalizovat (např. postavování u lůžka v chodítku, pokud je to možné) a mobilizovat.⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾

Starší lidé, kteří mají s pádem zkušenosti, mohou mít strach, úzkost a potřebu omezit svoji aktivitu, aby opakovaně nespadli. Proto omezí svoji fyzickou aktivitu, následně ztrácejí svalovou sílu a stávají se náchylnějšími k pádům, obrázek 2.⁽¹⁰⁾



Obrázek 2. Cyklus pádů (zpracováno podle Ang et al. 2020⁽¹¹⁾)

Na místě je minimalizovat příčiny pádů (Obrázek 3) a předcházením pádů zabránit vzniku zlomenin. Zlomeniny krčku kosti stehenní, jsou nejzávažnější frakturou, kdy v roce následujícím po zlomenině umírá 10 až 20 % ⁽²⁾, resp. 20–30 % pacientů⁽¹⁰⁾. Dalších 20–30 % pacientů pak má problémy s pohybem a omezenou schopnost se o sebe sami postarat.⁽¹⁰⁾ Pro jistější chůzi a prevenci pádu lze pacientům doporučit používání chodítka, holí, nebo jiné opory.⁽⁶⁾

nevhodná obuv	léky (např. sedativa, hypnotika, antiepileptika)
domácí prostředí (prahy, běhouny, strmá schodiště, chybějící zábradlí, domácí zvířata, špatné denní i noční osvětlení)	některá onemocnění (např. nesprávná korekce očních vad, polyneuropatie, epilepsie, hypotenze, vertigo, špatná korekce DM, atd.)
vnější prostředí (nebezpečné povrchy – nerovné, hladké, mokré)	svalová slabost (proteinokalorická malnutrice častá u starších nemocných)
cestování v dopravních prostředcích	alkohol, drogy

Obrázek 3. Některé příčiny pádů⁽¹²⁾

RACIONÁLNÍ STRAVA (5)(10)(13)(14)(15)(16)(17)

Výživa ovlivňuje nárůst kostní hmoty během dětství a dospívání. V dospělosti může ovlivnění výživy snižovat kostní ztráty. **Nejdůležitějším úkolem racionální stravy je zajistit dostatečný příjem bílkovin, vápníku, vitamínu D a omezit příjem látek působících negativně na fungování kosti.**

BÍLKOVINY

Doporučený denní příjem bílkovin je 1 g/kg/den. Byl prokázán nepříznivý účinek vysokého příjmu masa, který potlačuje příznivý vliv vápníku na vápníkovou bilanci. Příčinou je okyselení vnitřního prostředí aminokyselinami obsahujícími síru (živočišné a rostlinné proteiny). Nepříznivý vliv proteinů na kost je tlumen množstvím vápníku ve stravě a alkalickou stravou ve formě ovoce a zeleniny (proto je vhodné dodržet poměr rostlinných a živočišných bílkovin v poměru 1:1).

VÁPŇÍK

Během růstu se v organismu akumuluje 1–1,4 kg vápníku. Maxima hmoty je dosaženo v 30 letech věku. Největší vstřebávání vápníku je v dětství, kdy může být dosaženo až 75 % absorpce vápníku. S přibývajícím věkem (vlivem poklesu sexagenů, případně z nedostatku vitamínu D) se absorpce snižuje na 40–25 %. Ženy v menopauze tak mohou ztratit až několik procent kostní hmoty ročně. Nejvýhodnějšími zdroji vápníku jsou mléko a mléčné výrobky, u kterých přítomnost laktátu příznivě ovlivňuje vstřebatelnost vápníku. Využitelnost vápníku zvyšují mléčný cukr a kyselé prostředí, proto jsou vhodnější zakysané mléčné výrobky. Mezi masem, rybami a vejci obsahují nejvíce vápníku konzervované sardinky v oleji (240 mg/ 60 g) a vejce (27 mg/ 50 g), u suchých plodů vévodí mandle (75 mg/ 30 g) a z luštěnin bílé fazole (132 mg/ 80 g čerstvých, 200 g vařených). Z hlediska vstřebání vápníku jsou výhodnější živočišné zdroje, ze kterých se vstřebá až 30 % vápníku, z rostlinných jen 10 %. Vstřebatelnost vápníku se totiž zhoršuje přítomností oxalátů (špenát, fazole, červená řepa, rebarbora), fytátů a vysokého množství vlákniny ve stravě (cereálie). Potrava bez mléčných výrobků (např. vlivem laktátové intolerance, jejíž incidence v naší populaci je 12–14 % a až u 70 % je neléčená) obsahuje zhruba jen 500 mg vápníku, proto je u těchto osob vhodná farmakologická suplementace vápníku. Nevhodný je také větší příjem fosfátů (tavené sýry), kyseliny fosforečné (např. sladké nápoje, Coca-Cola) a nadměrný příjem NaCl (zvýšení kalcieurie). Škodlivý vliv na kostní metabolismus má kouření; negativní vliv kofeinu na kost nebyl prokázán. Nadbytečný příjem vápníku se neprojevuje jeho ukládáním v cévách (jiný mechanismus; kalcieurie).

Množství vápníku, které je v jednotlivých potravinách, lze nalézt např. na elekarnice.cz (česky), nebo na iofbonehealth.org (anglicky). Aktuální množství vápníku v konzumovaném jídelníčku je možné si spočítat pomocí kalkulátoru dostupného na: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator> (anglicky).

Doporučený příjem vápníku podle věku			
Věková skupina	potřeba vápníku	Věková skupina	potřeba vápníku
0–1 rok	400 mg/den*	13–15 let	1200 mg/den
1–3 roky	400–500 mg/den	dospívající	1300–1500 mg/den
3–6 let	450 mg/den*	do 50 let	800–1000 mg/den
4–7 let	700 mg/den**	nad 50 let	1200–1500 mg/den
7–10 let	900 mg/den	těhotné ženy	1200 mg/den
10–13 let	1100 mg/den	kojící ženy	1200 mg/den

* doporučení EU, ** doporučení ČR

VITAMIN D

Cholekalciferol (vitamin D3) vzniká ozářením UV paprsky (nejčastěji vlivem slunce) v kůži a transformuje se hydroxylací v játrech na kalcidiol a následně hydroxylací v ledvinách na vysoce aktivní kalcitriol. Kalcitriol lze považovat za hormon produkovaný ledvinou a působí v cílových tkáních prostřednictvím receptoru pro vitamin D. Kalcitriol reguluje buněčnou diferenciaci a proliferaci a sekreci hormonů. Je inhibitorem buněčného růstu, stimulatorem sekrece inzulínu, inhibitorem produkce reninu. Má metabolickou i imunomodulační aktivitu.

Metabolická role kalcitriolu spočívá v přenosu vápníku střešní buňkou. Stravou přijímáme zhruba 50–150 IU vitamínu D denně. Vyšší koncentrace je v rybím tuku, mořských rybách, játrech, vaječném žloutku, olejovkách, másle, mléce. S věkem postupně klesá enzymatická výroba zajišťující tvorbu vitamínu D v kůži až o 75 % a nestačí zajistit dostatečnou zásobu D vitamínem ve stáří. U starších lidí vyprodukuje kůže při pobytu na slunci méně vitamínu D než u mladších osob. Bývá snížena i konverze kalcidiolu na kalcitriol vlivem redukce renálních funkcí. Důsledkem je nedostatečná saturace vitamínem D, porucha absorpce vápníku, zvýšená hladina parathormonu, akcelerace kostního obratu a kostní ztráty. Cílem dostatečné saturace vitamínem D je potlačení sekrece parathormonu a zástava nebo zpomalení kostní resorpce. Neexistuje žádná společná definice "optimálního" příjmu vitamínu D, a to je jeden z důvodů, proč jsou výživová doporučení pro vitamin D přibližná. Doporučuje se příjem 200 IU/den (5 µg/den) pro děti a mladé dospělé a 400 až 600

IU/den (10–15 µg/den) pro starší osoby, resp. u osob do 50 let 400 IU, nad 50 let 800–1000 IU. Obecně lze u dospělé osoby získat dostatek vitamínu D při vystavení holé kůže (obličej, ruce a paže) bez opalovacího krému slunečnímu záření na dobu cca 10 minut mimo největší sluneční záření (před 10. a po 14. hodině), avšak je nezbytné si dávat pozor a zamezit spálení.

Množství vitamínu D, které je v jednotlivých potravinách, lze nalézt např. na elekarnice.cz (česky), nebo na iofbonehealth.org (anglicky).

HOŘČÍK

Ve skeletu je zhruba 60 % hořčíku z celého těla. Podílí se rovněž na konverzi vitamínu D na kalcitriol. Vstřebatelnost ze stravy je v tenkém střevě 30–40 %. Hořčík pozitivně ovlivňuje funkci vitamínu D. Dlouhodobě nízký příjem hořčíku ve stravě může vést ke zrychleným ztrátám kostní hmoty a vyššímu výskytu zlomenin. Doporučený denní příjem je 300–400 mg a epidemiologické studie ukazují, že příjem hořčíku ve stravě je často nižší. Přirozeným zdrojem hořčíku je především rostlinná strava: luštěniny, rýže, zelenina, ovoce, celozrnné obiloviny, semena, brambory, ořechy, minerální vody s hořčíkem. Množství hořčíku, které je obsaženo v jednotlivých potravinách, lze nalézt např. na elekarnice.cz (česky). Potřeba hořčíku stoupá při vysokokalciové dietě. Denní dávky hořčíku není vhodné překračovat, protože mineralizaci kosti může negativně ovlivnit i nadměrný příjem hořčíku.

ZINEK

Zvyšuje novotvorbu kostí, tlumí kostní resorpci a ovlivňuje příznivě syntézu kolagenu. Doporučená výživová dávka je 10–12 mg denně, kostní denzitu ovlivňují dávky vyšší než 15 mg. Vstřebatelnost zinku ve střevě je průměrně 20 % a je negativně ovlivněna vysokým příjmem fytoátů a vysokou konzumací rafinovaných potravin (cukr, bílé pečivo). Důvodem nižšího vstřebávání zinku ve střevě je paradoxně dlouhodobý příjem vysokých dávek vápníku vlivem tvorby nevstřebatelných komplexů vápníku a zinku. Ve stravě najdeme nejvíce zinku v ovesných vločkách, luštěninách, žloutku, vepřovém masu, rybách, méně v mléce.

MANGAN, MĚĎ, BÓR

Aktivizují řadu enzymatických systémů. Denní příjem bóru se v ČR pohybuje v rozmezí 2–20 mg, doporučený denní příjem je 1,7–7 mg. Spotřeba manganu a mědi se v ČR odhaduje na dolní hranici doporučené potřeby. Jejich zdrojem jsou potraviny rostlinného původu, popř. pestrá strava s omezením rafinovaných potravin.

KŘEMÍK

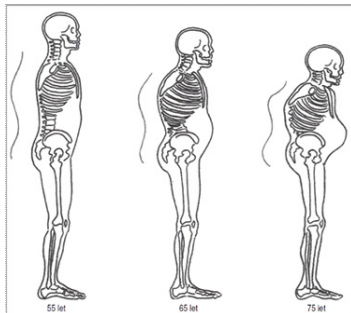
Je nedílnou součástí kostry, je nezbytný pro její růst a stimuluje tvorbu kolagenu, zlepšuje mineralizaci a podílí se na tvorbě glykosaminoglykanů. Příjem v populaci je obvykle dostatečný, nebo vyšší, než je doporučená potřeba. Jeho zdrojem jsou hlavně potraviny rostlinného původu.

VITAMIN K

Příznivě ovlivňuje funkci osteoblastů a mineralizaci kosti. Přijímáme ho v listové zelenině a v některých rostlinných olejích. Menší podíl zajišťují bakterie v tlustém střevě. U 90 % populace je příjem dostatečný k zajištění koagulace, ale je nedostatečný k zajištění dostatečné tvorby proteinů v kosti. S nedostatkem se setkáváme u starších osob v souvislosti s proteinokalorickou malnutricí, popř. u dlouhodobé léčby širokospektrými antibiotiky.

8. JAKÉ JSOU NEJČASTĚJŠÍ PROBLÉMY PACIENTŮ S NELÉČENOU OSTEOPORÓZOU

Osteoporóza zůstává dlouhou dobu asymptomatická a často uniká pozornosti až do vzniku první zlomeniny. Nejčastějším subjektivním steskem pacientů s osteoporózou bývá bolest v zádech (oblast bederní a hrudní páteře). Snižuje se výška obratlových těl, objevují se neurologické příznaky. V důsledku mikrofraktur a kompresí obratlových těl dochází k vystupňování hrudní kyfózy, předsunutí hlavy, zvýraznění krční i bederní lordózy, shrbenému držení těla a snížení tělesné výšky, obrázek 4.⁽¹⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾



Obrázek 4. Osteoporotické změny páteře⁽¹⁰⁾

9. VYHLEDÁVÁNÍ PACIENTŮ S OSTEOPORÓZOU V ČESKÉ REPUBLICE

STRATEGIE A CÍLE ZÁCHYTU OSTEOPORÓZY⁽³⁾

A. Časný záchyt osteoporózy u pacienta v asymptomatickém období

Cílem je zachytit nemocné v časně fázi nemoci, tedy v době, kdy dosud neprodělali osteoporotickou zlomeninu. V této fázi správně zahájená léčba prokazatelně snižuje riziko zlomenin. Riziko vzniku zlomenin je stanoveno pomocí kalkulace hodnoty FRAX.

B. Sekundární prevence osteoporózy u pacientů po prodělané osteoporotické zlomenině

Riziko vzniku další osteoporotické fraktury je v období roku po fraktuře velmi vysoké a pak postupně klesá, avšak zůstává již trvale zvýšené. Cílem je zachyt, vyšetření a léčba pacientů s minimalizací počtu následných osteoporotických zlomenin

C. Identifikace a léčba pacientů se sekundární osteoporózou

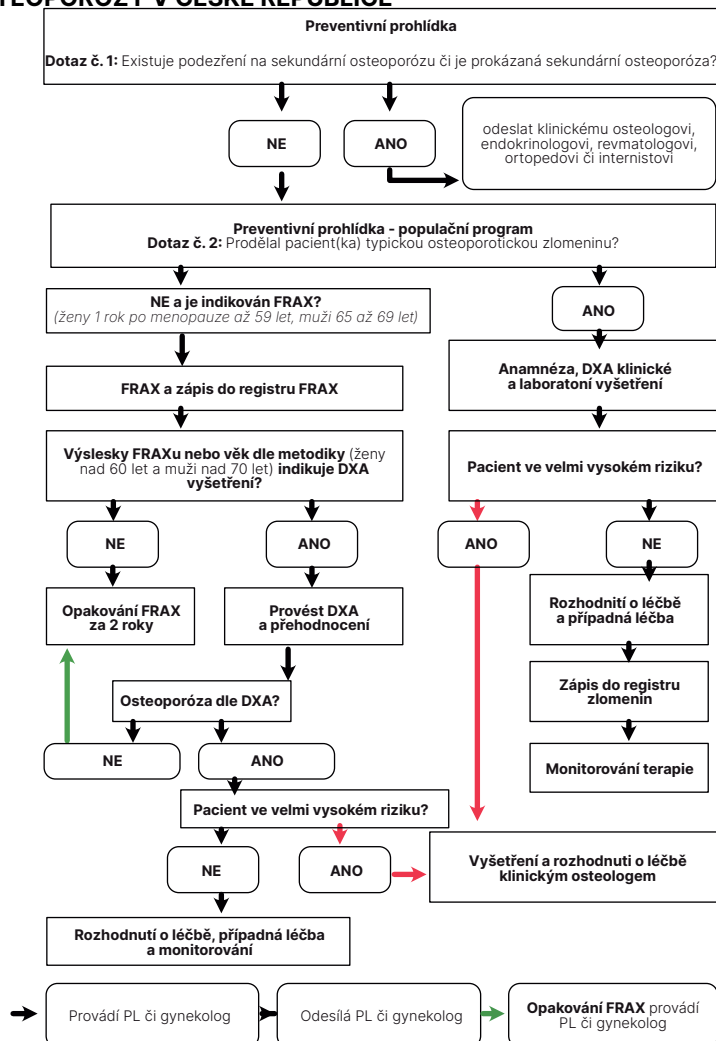
Pacient s podezřením na sekundární osteoporózu (kapitola 4, 5) má být odeslán do péče buď klinického osteologa, endokrinologa, revmatologa, ortopeda, nebo po jejich konzultaci pokračuje v léčbě u praktického lékaře či gynekologa.

D. Identifikace pacientů ve velmi vysokém riziku zlomenin

Pacienti ve velmi vysokém riziku by měli být od počátku léčeni specialistou, optimálně osteoanabolickou léčbou. Mezi velmi vysoká rizika (pacient splní alespoň jedno) se řadí:

- vertebrální fraktura/fraktury s nepřiměřeným úrazovým dějem v posledních 2 letech,
- ≥ 2 vertebrální zlomeniny s nepřiměřeným úrazovým dějem v anamnéze kdykoliv,
- zlomenina proximálního femuru,
- BMD T-skóre ≤ -3.5 (v kterékoli měřené lokalitě),
- kortikoidy ≥ 5 mg/denně a déle než 3 měsíce a rychlý, signifikantní pokles BMD při léčbě kortikoidy

ALGORITMUS ZÁCHYTU OSTEOPORÓZY V ČESKÉ REPUBLICE⁽³⁾



Poznámka: DXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry): diagnostické vyšetření využívající dvou rtg paprsků; FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, nástroj pro hodnocení rizika zlomeniny)

10. ALGORITMUS TERAPIE OSTEOPORÓZY (zpracováno dle pozičního dokumentu léčby osteoporózy z roku 2020⁽¹⁸⁾)



HRT: Hormone Replacement Therapy, hormonální substituční terapie, SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator, selektivní modulátory estrogenních receptorů; HRT, tibolon, bazedoxifen, raloxifen

11. TERAPIE OSTEOPORÓZY

Cílem terapie osteoporózy je zástava úbytku a poklesu kvality kostní tkáně, případně její obnova s navazujícím snížením rizika zlomenin a zlepšením kvality života pacientů.⁽¹⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁹⁾

U sekundární osteoporózy je nezbytná léčba primární choroby a s ní účelně provázaná terapie sekundárního onemocnění, osteoporózy.⁽³⁾

Terapie osteoporózy musí být komplexní a zařazovat jak nefarmakologickou, tak farmakologickou léčbu, zahrnující substituci vápníku, vitamínu D a cílenou antiosteoporotickou terapii.⁽³⁾

Na nefarmakologické straně stojí výživa, pohyb (viz. kapitola 7) a používání ortotik [ortézy pro korekci držení těla (obrázek 5) bederní pásy, trupová ortéza].⁽³⁾⁽⁶⁾



Obrázek 5. Ortéza TLS stabilizující páteř od hrudní po křížovou oblast⁽⁶⁾

12. FARMAKOTERAPIE OSTEOPORÓZY

Základem farmakologické léčby osteoporózy je doplnění vápníku, vitamínu D, antiresorpční (antikatabolická, potlačující kostní resorpci) terapie a osteoanabolická (zvyšující kostní novotvorbu) léčba.⁽³⁾

[Poznámky: Z důvodů přehlednosti textu předemných doporučených postupů je sdělen základní pohled na farmakoterapii osteoporózy. Kompletní informace k léčivým přípravkům, které obsahují uvedené léčivé látky, jsou publikovány v registrovaných souhrnech údajů o léčivých přípravcích a uveřejněné na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv⁽²⁰⁾.]

VÁPŇÍK

Vápník je stavebním kamenem kostí. Doporučený celkový příjem vápníku u postmenopauzálních ženy by měl být mezi 1.000 až 1.500 mg denně, preferován je fyziologický příjem potravou (viz. kapitola 7). Protože u většiny osob nelze tohoto příjmu dosáhnout jen potravou, je vhodné suplementovat vápník medikamentózně nebo potravinovými doplňky. Kalcium je možné podávat perorálně v různých lékových formách (tablety, efervescentní přípravky, preparáty s disolucí v ústech) a je vždy potřeba volit formu, která je pro pacienta nejvhodnější a nejlépe akceptovatelná, případně typy přípravků střídat.⁽³⁾

Ze studií vyplývá, že dostatečná saturace vápníkem snižuje riziko zlomeniny bez ohledu na věk, pohlaví a předchozí zlomeninu. Vysoké dávky vápníku podané najednou snižují vstřebatelnost, proto by jednotlivá dávka vápníku neměla překročit 500 mg. Nejvýhodnější je užívat vápník ve večerních hodinách, protože tak snížíme noční zvýšenou hladinu parathormonu a ovlivníme příznivě osteoresorpci. Samotná vysoká dávka vápníku nemůže nadměrně zvýšit akumulaci vápníku v kosti. Suplementace kalcia (zvláště pokud je provázena suplementací vitamínem D) není z kardiovaskulárního

hlediska riziková⁽³⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾, resp. riziko lze pozorovat jak při nedostatečném, tak nadbytečném příjmu vápníku (U křivka). Nejčastější komplikací spojenou se suplementací vápníkem je zhoršení zácpy a gastrointestinální intolerance, obávaným rizikem je vznik nefrolitiázy.⁽²⁹⁾

Obecně se před/během/po léčbě osteoporózy doporučuje adekvátní doplňování vápníku a vitamínu D. (kapitola 7)

VITAMIN D

Vitamin D je pro správný vývoj kostry a její kvalitu naprosto nezbytný. Deficit v dětství vede k rachitidě, v dospělosti k osteomalacii. Vitamin D zvyšuje vstřebávání vápníku ze střeva, čímž se utlumí sekrece parathormonu a následná osteoresorpce. Vitamin D také příznivě ovlivňuje svalovou sílu a snižuje až o polovinu riziko pádů u starší populace. Preferovanou formou je vitamín D3 (cholecalciferol).⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁾

Doporučená dávka v případě deficitu je 800 až 2 000 IU cholecalciferolu denně (obézní pacienti vyžadují vyšší dávky (až 4.000 IU denně). Dávka 800 IU denně může postačovat u jedinců s pravidelnou expozicí slunečnímu záření.

Příjem 2 000 IU denně či vyšší je vhodný u jedinců s omezenou expozicí UV záření, pacientů s prokázanou osteoporózou, malabsorpcí, dále u obézních a u neevropských etnik.⁽³⁾

V současné době nelze paušálně doporučit aplikaci vysokých dávek vitamínu D v delších, až jednorozhodných intervalech. Preferováno by mělo být perorální podávání v kratších intervalech, obvykle 1× denně či 1× týdně. Při nízké compliance s perorální aplikací lze přikročit k aplikaci vyšších dávek vitamínu D3 parenterálně (intramuskulárně), ne však v intervalech delších než 2–4 měsíce. Při aplikaci vitamínu D je snížení rizika nevertebrálních zlomenin prokázáno při současném užívání vápníku, především u starších osob, jedinců s nízkými vstupními hodnotami 25(OH)D, s nízkým příjmem vápníku dietou a u osob s dobrou compliance.⁽³⁾

Obecně se před/ během/ po léčbě osteoporózy doporučuje adekvátní doplňování vitamínu D a vápníku. (kapitola 7)

Kompletní informace k léčivým přípravkům, které obsahují vitamín D, jsou publikovány v registrovaných souhrnech údajů o léčivých přípravcích⁽²⁰⁾.

Kalcitriol

Derivát vitamínu D, kalcitriol, nejdůležitější aktivní metabolit vitamínu D3, je obsažen v registrovaném léčivém přípravku ROCALTROL® s dělenou perorální lékovou formou. Podmínkou pro optimální účinnost je odpovídající příjem vápníku: někteří pacienti mohou být udržováni na nízkých dávkách příjmu vápníku; pacienti, u nichž je předpoklad ke vzniku hyperkalcemie, budou potřebovat pouze nízké dávky vápníku nebo vůbec žádný aditivní vápník. Léčba by vždy měla být zahájena s nejnižší možnou dávkou přípravku a neměla by být zvyšována bez přesného stanovení sérové koncentrace vápníku. Hyperkalcemie patří mezi velmi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/10$ pacientů). Proto je nezbytné, aby pacienti a jejich pečovatelé byli poučeni o nezbytnosti dodržování předepsané diety a nutnosti vyvarování se nekontrolovaného příjmu dalších přípravků s obsahem vápníku, nebo zvyšování svého příjmu vápníku v dietě. Nejvyššímu riziku vzniku hyperkalcemie jsou vystaveni imobilizovaní pacienti (například pacienti po operačním zákroku). Riziko hyperkalcemie zvyšuje současná terapie thiazidovými diuretiky.⁽²⁰⁾

Léky obsahující hořčík (například antacida) mohou způsobit hypermagnezémii a pacienti v dialyzačním programu by je proto neměli během terapie přípravkem ROCALTROL® užívat. Vzhledem k tomu, že přípravek ROCALTROL® také ovlivňuje transport fosfátů ve střevech, ledvinách a kostech, musí být upravena dávka současně podávaných přípravků vázajících fosfáty podle hodnot sérové koncentrace fosfátů.⁽²⁰⁾

Cholecalciferol

Vitamin D3, cholecalciferol, je přeměňován na biologicky účinnou formu kalcitriol. Cholecalciferol je obsažen v registrovaném léčivém přípravku VIGANTOL® s nedělenou tekutou perorální lékovou formou, v kapkách. Léková forma umožňuje podání od novorozeneckého věku, při dlouhodobé léčbě denní dávkou vitamínu D nad 1 000 IU musí být monitorovány sérové hladiny kalcia (nebezpečí hyperkalcemie), zejména u novorozenců a kojenců. Při předávkování vitaminem D je nutné ukončit užívání přípravku a musí být zahájena rehydratace, další léčba je zaměřena na příznaky předávkování. Hyperkalcemie z předávkování vitaminem D během těhotenství, může být spojena se zvýšenou vnímavostí na účinky vitamínu D, potlačením funkce parathyroidy, mentální retardací a aortální stenózou u dítěte. Naproti tomu výrazná hypovitaminóza D a osteomalacie u gravidní ženy může vést ke vzniku fetální nebo neonatální rachitidy, hypokalcemie a hypoplázie skloviny.⁽²⁰⁾

Alfakalcidol

Alfakalcidol (alfa D3), v dělené perorální lékové formě, je velmi rychle transformován na biologicky účinnou formu kalcitriol. Jednorázovou denní dávku léčivého přípravku ALPHA D3® je vhodné užít večer, je-li denní dávka rozdělena do dvou dílčích dávek, doporučuje se přípravek ALPHA D3® užívat ráno a večer. Lékovou formou jsou tobolky s obsahem podzemnicového oleje, proto je podání pacientům s alergií na arašidy nebo sóju kontraindikováno. Nemá se souběžně

podávat s vitamínem D nebo jeho analogy a s vápníkem nebo přípravky obsahujícími vápník. Magneziová antacida a laxativa se nemají během léčby alfacalcidolem používat z důvodu zvýšeného rizika hypermagnezémie (především u dialyzovaných pacientů). Použití je s opatrností u pacientů léčených thiazidovými diuretiky, protože mohou mít zvýšené riziko vzniku hyperkalcemie.⁽²⁰⁾

Ergokalciferol

V injekční lékové formě pro intramuskulární podání je registrován ergokalciferol, nejpohotovější zdroj vitamínu D. K jeho aplikaci lze přikročit při nízké compliance perorální lékové formy, během jeho podávání je potřeba zajistit dostatečný příjem vápníku.⁽²⁰⁾

ANTIRESORPČNÍ LÉČBA

Antiresorpční léčba brání úbytku kostní hmoty a tím zhoršování její kvality. Mezi antiresorpční farmakoterapeutické skupiny léčiv, které se liší mechanismem svého účinku, se v současné době řadí především denosumab a bisfosfonáty, dále hormonální substituční terapie (HRT) a přípravky typu SERM (selektivní modulátory estrogenových receptorů).⁽³⁾ Antiresorpční léčba by měla trvat obvykle 5 let u perorálních bisfosfonátů, 3 roky u intravenózních. Poté by mělo dojít k přehodnocení terapie a u méně rizikových (zlepšení BMD k hodnotám nad -2,5 směrodatné odchylky a bez zlomenin v průběhu léčby) může být zváženo dočasné přerušení antiresorpční terapie. U ostatních rizikových pacientů se v léčbě pokračuje až 10 let, kdy je stav znovu přehodnocen. U léčby denosumabem se nepředpokládá přerušení terapie, pokud k ní z vážných důvodů došlo, musí následovat pokračující léčba bisfosfonáty.⁽³⁾

DENOSUMAB

Denosumab je lidská monoklonální protilátka (IgG2), která se s vysokou afinitou i specifitou zaměřuje a váže na RANKL (RANK ligand) a zabraňuje aktivaci RANK receptoru na povrchu osteoklastů a jejich prekursorů. Zabráněním interakce RANKL – RANK inhibuje tvorbu, funkci a životnost osteoklastů, a tím snižuje resorpci kortikální a trabekulární (trámčité) kosti.⁽²⁰⁾

Podává se jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo horní části paže. U všech pacientů musí být dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Hypokalcemie je kontraindikací podání, rizikovým faktorem hypokalcemie je souběžná léčba glukokortikoidy.⁽²⁰⁾

Registrační studie prokázaly klinickou účinnost denosumabu (aplikace jednou za 6 měsíců po dobu 3 let, 7.808 žen ve věku 60–91 let) na snížení rizika klinických zlomenin za období 3 let, obrázek 6.⁽²⁰⁾

Nejčastější nežádoucí účinky denosumabu ($\geq 1/10$ pacientů) jsou muskuloskeletální bolest a bolesti končetin. Mezi časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nežádoucí účinky patří infekce močového nebo dýchacího systému, ischias, zácpa, břišní potíže, vyrážka, ekzém a alopecie.⁽²⁰⁾

Všem pacientům je třeba doporučit, aby dbali na správnou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby denosumabem ihned hlásili výskyt jakýchkoli orálních příznaků jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy či sekrece. Invazivní zákroky v dutině ústní mají být během léčby prováděny pouze po pečlivém posouzení a nemají se provádět v době blízké podání denosumabu. Dlouhodobá antiresorpční léčba (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru kvůli významnému potlačení kostní remodelace. Kompletní informace k léčivému přípravku je uvedena v registrované informaci o produktu, která je publikována na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv.⁽²⁰⁾

	Podíl žen se zlomeninou (%) ⁺		Absolutní snížení rizika (%) (95% CI)	Relativní snížení rizika (%) (95% CI)
	Placebo n=3 906	Prolia n=3 906		
Jakákoliv klinická zlomenina ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinická zlomenina obratle	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Nevertebrální zlomenina ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Velká nevertebrální zlomenina ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Velká osteoporotická zlomenina ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (sekundární cíl zahrnut v úpravě pro multiplicitu), *** $p \leq 0,0001$; + Výskyt příhod založený na Kaplan-Meierových odhadech za období 3 let; 1 Zahrnuje klinické zlomeniny obratlů a nevertebrální zlomeniny; 2 Nepatří sem zlomeniny obratlů, lebky, obličejových kostí, mandibuly, metakarpů, falangů prstů ruky a nohy; 3 Zahrnuje pánev, distální femur, proximální tibií, žebra, proximální humerus, předloktí a kyčle; 4 Zahrnuje klinické zlomeniny obratlů, zlomeniny kyčle, předloktí a humeru, dle definice WHO.

Obrázek 6. Účinek denosumabu na riziko vzniku klinických zlomenin za období 3 let⁽²⁰⁾

BISFOSFONÁTY

Bisfosfonáty (BF) se specificky váží na kostní povrch a snižují úroveň osteoresorpce. Jejich základní charakteristikou je pevná vazba na kostní minerál a blokáce metabolismu osteoklastů, vedoucí k jejich apoptóze. Jejich společným znakem je

nízká biologická dostupnost (1–5 %), rychlý vstup do kostí a dlouhý biologicky poločas. Jejich mechanismus účinku je dvojitý. Bisfosfonáty obsahující aminoskupinu (alendronát, pamidronát, ibandronát, risedronát a zoledronát) působí cestou inhibice biosyntézy farnesyl difosfátu. Inhibice této metabolické cesty vede k depleci cholesterolu v osteoklastech, čímž se naruší regulační dráhy v buňce. Důsledkem je pak apoptóza osteoklastu. U fosfonátů bez aminoskupiny (etidronát, klodronát) je mechanismus účinku jiný. Po vstupu do osteoklastu dojde k jejich inkorporaci do fosfátového řetězce ATP (adenozintrifosfátu). Tímto způsobem inhibují metabolické pochody uvnitř osteoklastu, proto dojde k vyčerpání intracelulárních zásob energie a k apoptóze.⁽³⁾⁽¹⁵⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾

Jednotlivé BF se liší jak v afinitě k hydroxyapatitu [nejvýznamnější součást tkání kostí a zubů] (klesá v řadě: zoledronát >alendronát >ibandronát >risedronát), tak v inhibici činnosti osteoklastů [kostní buňka odstraňující kostní hmotu] (inhibice stoupá v řadě: alendronát <ibandronát <risedronát <zoledronát).⁽⁶⁾

U všech bisfosfonátů je možné dosáhnout velmi dobrého léčebného efektu s velmi vysokým snížením kostního obratu a potlačením osteoresorpce.⁽³⁾ Léčba bisfosfonáty je spojena s 40–70% redukcí výskytu obratlových fraktur a 40–50% redukcí výskytu fraktur femuru. (15) Pokles rizika zlomenin obratlů je u antiresorpční terapie ze 3–30 % vysvětlen zvýšením BMD a ze 70–97 % snížením osteoresorpce.⁽¹⁹⁾

Nejednoznačnost názorů panuje v současné době v otázce délky terapie bisfosfonáty. Vzhledem k jejich velice dlouhému biologickému poločasu a ukládání v kostech se spekuluje o délce jejich klinického účinku i po vysazení terapie. Studie FLEX prokázala, že ani při vysazení alendronátu po 5leté terapii není ještě v následujících 5 letech zvýšené riziko fraktur oproti 10letému soustavnému užívání. Po dlouholetém podávání jsou vzácně popisovány dva nejvýznamnější vedlejší efekty: osteonekróza čelisti a atypické fraktury femuru. I s ohledem na tato rizika se doporučuje při delší léčbě, obvykle po pěti letech, zvážit tzv. „lékové prázdniny“ s vysazením bisfosfonátů na dobu jednoho až dvou let při trvalé monitoraci BMD a kostních markerů a s obnovením léčby (pokračováním) v případě jejich zhoršení. Ke kontraindikacím podávání bisfosfonátů patří především snížená funkce ledvin; za hranici se obvykle považuje eGFR pod 0,5 ml/s. Bisfosfonáty mohou vyvolat hypokalcemii a jejich aplikace má být provázena dostatečným příjmem kalcia.⁽¹³⁾⁽¹⁵⁾

Bisfosfonáty existují ve formách pro perorální i parenterální aplikaci a volba přípravku je velmi individuální – podle požadovaného účinku, cesty aplikace či compliance pacienta. Nebyla prokázána nadřazenost účinnosti jednoho BF oproti ostatním. K léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin jsou indikovány bisfosfonáty v perorální lékové formě (kyselina alendronová v dávce 70 mg, ibandronová v dávce 150 mg a kyselina risedronová 35 mg), v parenterální formě kyselina ibandronová o síle 3mg/3ml v jedné předplněné injekční stříkačce a kyselina zoledronová o síle 5mg v jedné infuzní lahvičce. [Poznámka: Kyselina klodronová, pamidronová, ibandronová (o síle 6 mg/ 6ml) a zoledronová (o síle 4 mg) v parenterální lékové formě jsou určeny k terapii hyperkalcemie a/nebo osteolýzy u maligních onemocnění.](⁽²¹⁾⁽²²⁾)

Bisfosfonáty se podávají s frekvencí⁽³⁾⁽²⁰⁾:

- alendronát: perorální forma s týdenním intervalem podání (často připravován v kombinaci s vitamínem D v jedné tabletě),
- risedronát: perorální forma s týdenním intervalem podání,
- ibandronát: perorální forma s měsíčním intervalem podání nebo i.v. forma s tříměsíčním intervalem,
- zoledronát: i.v. forma s podáním jednou ročně.

Perorální přípravky se užívají ráno po nočním lačnění, zapíjejí se dostatečným množstvím (alespoň 200 ml) čisté vody (minerálky nejsou vhodné) a po polknutí tablety si pacient nemá 60 minut lehat (vzpřímená poloha) a nemá jíst, popř. pít jiné nápoje než vodu. Pokud dojde k vynechání dávky, zapomenutá dávka se podá s ohledem na to, kdy si pacient uvědomil vynechání dávky v návaznosti na nastavení jeho dávkovacího schématu léčby.⁽¹⁵⁾⁽²⁰⁾ Biologická dostupnost perorálně podaných BF je snížena při podání se snídaní. Zvláště výrazně s BF interferuje potrava s obsahem vápníku, hořčíku a železa, kdy dochází k tvorbě nevstřebatelných komplexů⁽¹⁵⁾, proto je třeba jejich užívání posunout buď 6 hodin před nebo lépe jednu hodinu po podání BP.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ Při podání cca 30 až 60 minut před prvním jídlem není pozorován významný pokles biologické dostupnosti. BF nejsou v lidském těle metabolizovány. Vylučovány jsou v nezměněné formě ledvinami, nevstřebaná část je vyloučena stolicí. Tableta se nesmí drtit, žvýkat nebo nechávat rozpustit v ústech kvůli možnosti orofaryngeální ulcerace.⁽¹⁵⁾⁽²¹⁾

Nitrožilní aplikace umožňuje užití u pacientů, u nichž je perorální forma kontraindikována (např. ležící pacienti nebo ti, kteří p. o. formu nesnášejí). Nežádoucí účinek, popisován jako reakce akutní fáze na podání BP, (horečka, bolesti svalů a kostí – „flu-like syndrom“) se většinou objeví do 3 dnů, obvykle jen po první dávce a reakce sama odezní do 2–7 dnů. U parenterální formy tyto potíže udává 10 % pacientů. Jako prevence se doporučuje při prvním parenterálním podání současně podat 500 mg paracetamolu. Při výskytu popsané reakce lze podat 4x denně až 1 g paracetamolu po dobu

3 dnů.⁽²³⁾ Před podáním parenterálního zoledronátu musí být pacient dostatečně hydratován. Je to zvláště důležité u starších pacientů (≥ 65 let) a u pacientů, kteří užívají diuretika. Je důležité dbát na precizní zubní hygienu, a pokud to lze, vyvarovat se invazivních zákroků v dutině ústní.⁽²⁰⁾

Je žádoucí současné podání BP s vápníkem a vitaminem D, protože bez dostatečné hladiny vitaminu D nemá BP očekávaný efekt, ovšem je nezbytné dodržet odstup od podání BP nejméně 1 hodinu po nebo 6 hodin před. Riziko hypokalcemie je spojeno především s aplikací parenterálních bisfosfonátů. Hypokalcemie je pro podání BF kontraindikována.⁽²⁰⁾⁽²³⁾

Nežádoucí účinky jsou podobné, spojené především s nedodržením instrukcí ohledně užití léku. Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s terapií perorálními bisfosfonáty patří dyspepsie, bolesti břicha, nevolnost, průjem a regurgitace žaludečního obsahu. U nemocných léčených tabletami byly popsány i závažnější nežádoucí účinky jako je např. dysfagie, ezofagitida, jícnové vředy a eroze jícnu, striktury jícnu, žaludeční vředy, perforace a krvácení do trávicího traktu. K vzácným nežádoucím účinkům patří muskuloskeletální bolest a atypické fraktury femuru.⁽¹⁵⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

HORMONÁLNÍ LÉČBA

Hormonální substituční terapie (HRT)

HRT patřila dlouho k nejúčinnější léčbě a prevenci postmenopauzální osteoporózy, zejména u žen s intaktní dělohou. Epidemiologické prospektivní studie a metaanalýzy dat potvrzují, že dlouhodobé podávání estrogenů (více než 5 let) vede k signifikantně nižší incidenci osteoporotických fraktur obratlů, předloktí i proximálního femuru. Současně však dlouhodobá terapie přináší výrazně negativní zásah do života pacientek. Výsledky prospektivních randomizovaných studií prokázaly zvýšenou mortalitu žen na kardiovaskulární onemocnění (nárůst netransmurálního infarktu myokardu o 29 % a iktu o 41 % po 2.–6. roce terapie). Randomizovaná hodnocení neposkytly žádné důkazy ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající ICHS nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a gestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Po 5 letech léčby došlo k 26% nárůstu rizika invazivního karcinomu prsu.⁽¹⁹⁾ Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen – progestagen. Toto riziko se projevilo během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.⁽²⁰⁾ Dnes je podání HRT v algoritmu léčby osteoporózy zvažováno u pacientek s nízkým rizikem vzniku zlomenin, České doporučené postupy léčby osteoporózy z roku 2023 jejich použití v terapii neuvádí.⁽³⁾⁽¹⁸⁾ U žen se zachovanou dělohou musí být podávání estrogenů provázeno podáváním gestagenů. Léčbu zahajuje, zajišťuje a monitoruje gynekolog, pokud jsou splněna kritéria bezpečnosti léčby.⁽¹⁹⁾

Estrogeny

Estrogeny se vážají na estrogenové receptory na osteoblastech. Čistě estrogenní preparáty jsou určeny zvláště ženám, jimž byla provedena hysterektomie. Jinak totiž zvyšují riziko rakoviny endometria. Léčba samotným estrogenem či estrogen/ gestagenem je spojena až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody a 1,3 až 3násobným zvýšením relativního rizika (RR) vzniku venózní tromboembolie. Estrogenní léčba osteoporózy má v dnešní době omezené využití. České doporučené postupy léčby osteoporózy z roku 2023 jejich použití v terapii neuvádí.⁽¹⁾⁽³⁾⁽¹⁵⁾

Tibolon

Tibolon, tkáňový selektivní regulátor estrogení aktivity, je metabolizován na produkty s estrogení a gestagení aktivitou.⁽¹⁵⁾

Je indikován k prevenci osteoporózy u žen po menopauze, u nichž je vysoké riziko vzniku budoucích zlomenin a jako HRT. Užívá se jedna tableta denně, rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou mohou vést ke snížení jeho účinku.⁽²⁰⁾

V klinické studii u postmenopauzálních žen s osteoporózou průměrného věku 68 let tibolon snížil riziko zlomenin obratlových těl o 45 % a nevertebrálních zlomenin o 26 % (ve srovnání s placebem). Vedle toho bylo užívání tibolonu spojeno s významným snížením rizik karcinomu prsu a kolorektálního karcinomu. Studie však byla předčasně ukončena pro více než dvojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních příhod.⁽¹⁵⁾

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie trvající 2,9 roku stanovila 2,2násobný nárůst rizika cévní mozkové příhody u žen (průměrný věk 68 let), které užívaly 1,25 mg tibolonu (28/ 2.249) v porovnání s placebem (13/ 2.257). Většina (80 %) cévních mozkových příhod byla ischemická. Tibolon zvyšuje riziko cévní mozkové příhody od prvního roku léčby. Základní riziko mozkové příhody je silně závislé na věku a účinek tibolonu se s věkem zvyšuje. Incidence cévní mozkové příhody během 5 let je stanovena na 3 z 1.000 žen ve věku 50–59 let a 11 z 1.000 žen ve věku 60–69 let. U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a gestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu, u žen léčených samotným estrogenem nebo tibolonem je zvýšené riziko výrazně nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen. Relativní riziko karcinomu ovarií je u tibolonu

podobné jako riziko spojené s užíváním jiných typů HRT.⁽²⁰⁾

Předepsání přípravku s obsahem tibolonu musí být založeno na zhodnocení individuálních celkových rizik u všech žen, obzvláště u starších 60 let, a mělo by zahrnovat zvážení rizika mrtvice. České doporučené postupy léčby osteoporózy z roku 2023 jeho použití v terapii neuvádí.⁽³⁾⁽²⁰⁾

SELEKTIVNÍ MODULÁTORY ESTROGENNÍCH RECEPTORŮ (SERM)

SERM nejsou hormony, ale váží se na estrogenní receptory a působí podle typu tkáně buď jako agonisté (kosti a kardiovaskulární systém) nebo jako antagonisté estrogenového receptoru (prsni tkáň, děložní sliznice). Léčba je dlouhodobá.⁽¹⁹⁾

Bazedoxifen

Je indikován k léčbě postmenopauzální osteoporózy u žen se zvýšeným rizikem zlomeniny a podává se formou tablet 1 x denně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.⁽²⁰⁾

V klinické studii léčby osteoporózy dostávalo 7.492 postmenopauzálních žen (průměrný věk 66 let) bazedoxifen, raloxifen, nebo placebo. Novou vertebrální zlomeninu mělo po třech letech 2,34 % (35/1.724) pacientek s bazedoxifemem a 4,07 % (59/1.741) pacientek s placebem [redukce relativního rizika 42 % (95% CI: 11 % až 62 %)]. Po 5, resp. po 7 letech to bylo 4,49 %, resp. 7,64 % (bazedoxifen) oproti 6,82 %, resp. 9,90 % (placebo) se snížením relativního rizika o 36 % ($p=0,014$), resp. o 30 % ($p=0,022$). Incidence nevertebrálních zlomenin spojených s osteoporózou byla ve všech třech skupinách podobná. Bazedoxifen byl spojen se signifikantním snížením rizika všech klinických zlomenin u pacientek s 10letou pravděpodobností zlomeniny 16 % a více.⁽²⁰⁾

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním léčiva ve dvojité zaslepených, randomizovaných studiích byly návaly horka a svalové spazmy (včetně křečí v nohách). Výskyt ischemické cévní mozkové příhody na 1.000 pacientoroků byl ve 3leté základní studii podobný mezi skupinami léčenými bazedoxifemem 20 mg (1,98) a placebem (2,2) a vyšší u skupiny léčené bazedoxifemem 40 mg (2,27). Po 5, resp. 7 letech léčby zůstal výskyt mezi léčenými skupinami podobný, s výskytem na 1.000 pacientoroků 1,87, resp. 1,78 (bazedoxifen 20 mg) a 2,02, resp. 1,78 (placebo).⁽²⁰⁾

Předepsání přípravku s obsahem bazedoxifenu musí být založeno na zhodnocení individuálních celkových rizik u všech žen, s ohledem k účinkům na tkáň dělohy a prsu a ke kardiovaskulárnímu přínosu či riziku. Současná nebo prodělaná tromboembolická příhoda, včetně trombózy hlubokých žil, plicní embolie, nebo trombózy žil sítnice je kontraindikací pro podání. V algoritmu léčby osteoporózy je podání bazedoxifenu (SERM) zvažováno u pacientek s nízkým rizikem vzniku zlomenin, České doporučené postupy léčby osteoporózy z roku 2023 jeho použití v terapii neuvádí.⁽³⁾⁽²⁰⁾

Raloxifen

Je indikován pro léčbu a prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen. Doporučená dávka je jedna tableta denně perorálně. Tabletů lze užít v jakoukoli denní dobu bez ohledu na příjem potravy. Dostupnost raloxifenu v systémovém oběhu není ovlivněna současným podáním uhličitany vápenatého či antacid s obsahem hydroxidu hliníku a hořčiku.⁽²⁰⁾

V klinické studii se 7.705 postmenopauzálními ženami (průměrný věk 66 let) s osteoporózou bez zlomeniny, resp. s osteoporózou se zlomeninou redukovala tříletá terapie raloxifemem incidenci vertebrálních fraktur o 47% (RR 0,53, CI 0,35, 0,79; $p<0,001$), resp. o 31% (RR 0,69, CI 0,56, 0,86; $p<0,001$), čtyřletá terapie o 46% (RR 0,54, CI 0,38, 0,75), resp. o 32% (RR 0,68, CI 0,56, 0,83).⁽²⁰⁾

Nejčastějšími ($\geq 1/10$) nežádoucími účinky spojenými s podáváním léčiva byly návaly horka, gastrointestinální symptomy (nauzea, zvracení, bolest břicha, dyspepsie), zvýšení krevního tlaku a příznaky podobné chřipce. Užívání raloxifenu je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku žilních tromboembolických příhod, míra rizika je srovnatelná s rizikem při užívání hormonální substituční léčby. V klinické studii RUTH byla na 1.000 žen za rok z důvodu centrální mozkové příhody úmrtnost 2,2 (raloxifen) oproti 1,5 (placebo), v následném sledování (průměrně 5 let) zemřelo 59 (1,2 %) žen (raloxifen) oproti 39 (0,8 %) ženám (placebo). V RUTH došlo k venózním tromboembolickým příhodám s frekvencí 3,88 případů na 1.000 pacientek/rok (raloxifen) oproti 2,7 případů na 1000 pacientek/rok (placebo). Poměr rizika pro všechny příhody žilní trombózy ve studii RUTH byl HR = 1,44 (1,06-1,95).⁽²⁰⁾

Předepsání přípravku s obsahem raloxifenu musí být založeno na zhodnocení individuálních celkových rizik u všech žen, s ohledem k účinkům na tkáň dělohy a prsu a ke kardiovaskulárnímu přínosu či riziku. Současný či anamnestický výskyt venózních tromboembolických příhod, včetně hluboké flebotrombózy, plicní embolizace a trombózy sítnicové žíly je kontraindikací podání. V algoritmu léčby osteoporózy je podání raloxifenu (SERM) zvažováno u pacientek s nízkým rizikem vzniku zlomenin, České doporučené postupy léčby osteoporózy z roku 2023 jeho použití v terapii neuvádí.⁽³⁾⁽²⁰⁾

Tamoxifen

Tamoxifen není určen pro prevenci nebo léčbu osteoporózy, ale pokud postmenopauzální žena užívá tamoxifen pro prevenci nebo léčbu karcinomu prsu, je pravděpodobné, že léčba snižuje riziko osteoporózy.⁽¹⁾

KALCITONIN

Kalcitonin působí přímo na receptory osteoklastů a dočasně tlumí jejich aktivitu, aniž by ovlivňoval činnost osteoblastů (klesá množství vápníku, který se uvolňuje do krve). Přídatným pozitivním efektem terapie kalcitoninem je jeho analgetický účinek. Výsledky randomizovaných kontrolovaných klinických studií ukázaly, že dlouhodobé podávání kalcitoninu může u léčených pacientů vést ke zvýšení rizika rozvoje nádorových onemocnění [zvýšená četnost kolísala mezi 0,7 % (perorálním kalcitonin) a 2,4 % (nosní sprej kalcitoninu)]. Z uvedeného důvodu Výbor pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury konstatoval, že kalcitonin v nejnižší účinné dávce lze použít pouze pro krátkodobou terapii, avšak v indikaci postmenopauzální osteoporózy došlo ke stažení registrovaných léčivých přípravků z trhu v celé Evropské unii.⁽¹⁹⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

STRONCIUM RANELÁT

Stroncium ranelát působí jako antiresorpční a osteoanabolický lék.⁽⁵⁾

V klinických studiích bylo po 3 letech podávání prokázáno snížení rizika vertebrálních i nonvertebrálních zlomenin včetně zlomeniny krčku femuru a také nárůst hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) u žen s postmenopauzální osteoporózou. Pokračující účinek na redukci množství zlomenin byl potvrzen v prodloužení studií po 5, 8 i 10 letech užívání. Zvýšení BMD a snížení rizika zlomenin bylo pozorováno také u mužů.

Velmi častými ($\geq 1/10$) nežádoucími účinky jsou hypersenzitivní (alergické) reakce na pokožce (vyrážka, svědění, kopřivka nebo svědivá vyrážka, angioedém) a muskuloskeletální bolest (svalové křeče, myalgie, bolest kostí, artralgie a bolest končetin). Výsledky z randomizovaných studií zahrnujících přibližně 7.500 postmenopauzálních žen ukázaly při užívání stroncium ranelátu oproti placebu zvýšené riziko infarktu myokardu (1,7 % vs. 1,1 %) s RR 1,6 (95% CI; 1,04 až 2,19) a zvýšené riziko žilní trombózy/ embolie (1,9 % vs. 1,3 %) s RR 1,5 (95% CI; 1,04 až 2,19). Z výše uvedených důvodů Výbor pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury ponechal dostupnost stroncium ranelátu, ale omezil jeho použití: kontraindikací pro podání stroncium ranelátu je hypertenze neupravená léčbou, dočasná nebo trvalá imobilizace, v anamnéze nebo aktuálně prokázaná ischemická choroba srdeční, onemocnění periferních tepen, cerebrovaskulární onemocnění, venózní tromboembolická příhoda.⁽²⁶⁾

Na žádost držitelů registrací byla v Evropské unii zrušena registrace léčivých přípravků s obsahem stroncium ranelátu.⁽²⁶⁾

OSTEOANABOLICKÁ LÉČBA

Osteoanabolické léky mají potenciál stimulovat kostní novotvorbu a zvýšit množství a kvalitu kostní hmoty. Mezi osteoanabolika patří romosozumab, parathormon a analoga parathormonu (abaloparatid, teriparatid).

Romosozumab

Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG2), která váže a inhibuje sklerostin, čímž se zvyšuje tvorba kosti v důsledku aktivace buněk kostní výstelky, zvyšuje produkci kostní hmoty osteoblasty a nábor osteoprogenitorových buněk. Navíc romosozumab vede ke změnám v expresi mediátorů osteoklastů, čímž se snižuje resorpce kosti. Společně tento dvojí účinek na zvýšení tvorby kostí a snížení resorpce kosti má za následek rychlý nárůst trabekulární a kortikální kostní hmoty, zlepšení struktury a pevnosti kostí.⁽²⁰⁾

Je indikován k léčbě těžké osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin. Podává se jednou měsíčně předplněným perem subkutánně do oblasti břicha, stehna nebo horní části paže po dobu 12 měsíců. Před a během léčby má být pacientkám suplementován vápník a vitamín D. Po ukončení léčby romosozumabem se doporučuje přechod na antiresorpční léčbu, aby se prodloužil přínos dosažený romosozumabem i po 12 měsících. S romosozumabem nebyly provedeny žádné studie interakcí. U romosozumabu nejsou očekávány žádné farmakokinetické interakce.⁽²⁰⁾

Účinnost romosozumabu byla hodnocena ve dvou klíčových studiích, studii kontrolované alendronátem (ARCH) a studii kontrolované placebem (FRAME).⁽²⁰⁾

V multicentrické mezinárodní randomizované dvojité zaslepené alendronátem kontrolované superioritní studii u 4.093 postmenopauzálních žen (průměrný věk 74,3 let) romosozumab oproti alendronátu významně snížil výskyt nové vertebrální zlomeniny do 24. měsíce (upravená p-hodnota <0,001) a výskyt klinické zlomeniny při primární analýze (upravená p-hodnota <0,001) [primární cílové parametry], obrázek 7.⁽²⁰⁾

V multicentrické mezinárodní randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii FRAME s paralelními skupinami u 7.180 postmenopauzálních žen (průměrný věk 70,9 let) romosozumab snížil výskyt nových vertebrálních zlomenin do 12. měsíce (snížení absolutního rizika: 1,3 % [95% CI: 0,79 až 1,80], snížení relativního rizika: 73 % [95% CI: 53 až 84], upravená p-hodnota <0,001).⁽²⁰⁾

	Podíl žen se zlomeninou		Snížení absolutního rizika (%) (95% CI)	Snížení relevantního rizika (%) (95% CI)
	Alendronát/ Alendronát (%)	Romosozumab/ Alendronát (%)		
Nové vertebrální				
Až do 24. měsíce ^a	147/1 834 (8,0)	74/1 825 (4,1)	4,03 (2,50; 5,57)	50 (34; 62)
Klinické ^b				
Primární analýza (medián sledování přibližně 33 měsíců)	266/2 047 (13,0)	198/2 046 (9,7)	NA ^c	27 (12; 39)
Nevertebrální				
Primární analýza (medián sledování přibližně 33 měsíců)	217/2 047 (10,6)	178/2 046 (8,7)	NA ^c	19 (1; 34)

a. Snížení absolutního rizika a snížení relativního rizika založené na Mantelově-Haenszelově metodě upravené na věkové skupiny, výchozí hodnotu T-skóre BMD celkového proximálního femuru ($\leq -2,5$, $> -2,5$) a přítomnost závažných vertebrálních zlomenin na počátku léčby. Porovnání léčby vychází z upraveného logistického regresního modelu; b. Klinické zlomeniny zahrnují všechny symptomatické zlomeniny včetně nevertebrálních zlomenin a bolestivých vertebrálních zlomenin. Porovnání léčby vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik; c. NA: není k dispozici, protože subjekty mají při primární analýze různou expozici.

Obrázek 7. Účinek romosozumabu na výskyt a riziko nových zlomenin vertebrálních, klinických a nevertebrálních⁽²⁰⁾

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nazofaryngitida (13,6 %) a artralgie (12,4 %). Reakce související s hypersenzitivitou se vyskytly u 6,7 % pacientek léčených romosozumabem. Hypokalcemie byla hlášena méně často (u 0,4 % pacientek léčených romosozumabem). V randomizovaných kontrolovaných studiích bylo pozorováno zvýšení závažných kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) u pacientek léčených romosozumabem v porovnání s kontrolními skupinami. Kontraindikací podání je hypokalcemie a infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda v anamnéze. Při rozhodování, zda použít romosozumab u konkrétní pacientky, se má zvážit riziko zlomenin pro nadcházející rok a riziko kardiovaskulární příhody u této pacientky na základě rizikových faktorů.⁽²⁰⁾

Parathormon

Fyziologicky produkováný parathormon obsahující 84 aminokyselin je hlavním regulátorem metabolismu kalcia a fosforu v kostech a v ledvinách. Udržuje sérovou koncentraci kalcia i za cenu uvolnění kalcia z kostní tkáně (a proto při hyperparatyreóze je typická osteoporóza), malé, diskontinuální dávky parathormonu, či jeho derivátu mají výrazný osteoanabolický efekt. Jeho podávání vede ke zvýšení produkci osteoidu (s následnou kalcifikací), zvyšuje se kostní minerální hustota.⁽³⁾⁽²⁰⁾

Léčivý přípravek s obsahem léčivé látky parathormon v současné době nemá registraci Evropskou lékovou agenturou a dodávky pro americký trh jsou zastaveny.⁽²⁷⁾

U léčivého přípravku s obsahem parathormonu byl v animálních modelech hlášen výskyt rakoviny kosti, v klinických studiích nebyly pozorovány.⁽²⁷⁾

Abaloparatid

Léčivá látka abaloparatid je peptid sestávající z 34 aminokyselin, který je ze 41 % shodný s parathormonem [PTH(1-34)] a ze 76 % shodný s parathormonem podobným peptidem [PTHrP(1-34)] a je aktivátorem signální dráhy parathormonového receptoru PTH1. Abaloparatid stimuluje tvorbu nové kosti na povrchu spongiózní a kortikální kosti stimulací osteoblastické aktivity, způsobuje přechodné a omezené zvýšení resorpce kosti a zvyšuje denzitu kosti.⁽²⁰⁾

Registrovanou indikací je léčba osteoporózy u žen po menopauze se zvýšeným rizikem zlomenin. Aplikuje se v jedné dávce denně subkutánně injekčním perem do dolní oblasti břicha, poučená pacientka si provádí aplikaci obvykle sama. První injekce abaloparatidu má/mají být aplikována/aplikovány pod vedením zdravotnického pracovníka s náležitou kvalifikací, který může pacientku během první hodiny po podání injekce sledovat pro možný výskyt ortostatická hypotenze a přechodné epizody zrychlené srdeční frekvence, obvykle do 4 hodin po podání injekce. Délka podávání je možná maximálně 18 měsíců. Pacientky mají mít suplementován vápník a vitamin D, pokud je příjem ve stravě nedostatečný. Po ukončení léčby abaloparatidem lze pokračovat jinou léčbou osteoporózy, např. bisfosfonáty.

S abaloparatidem nebyly provedeny žádné klinické studie zaměřené na lékové interakce. Potenciál abaloparatidu pro interakce se vzhledem k jeho farmakokinetickým vlastnostem považuje za nízký. Neexistují žádné údaje o účinnosti abaloparatidu u pacientek s předchozí nebo souběžnou léčbou bisfosfonáty nebo glukokortikoidy.⁽²⁰⁾

Registrační randomizovaná multicentrická klinická studie (ACTIVE), dvojité zaslepená kontrolovaná placebem (PBO) a otevřená kontrolovaná aktivním komparátorem (teriparatidem, TER), probíhala po dobu 18 měsíců u žen po menopauze (průměrný věk 69 let). Výsledky primárního cílového parametru ukázaly výrazné snížení incidence nových zlomenin obratlů u pacientek léčených abaloparatidem (ABL) v porovnání s pacientkami na PBO, $p < 0,0001$, obrázek 8.⁽²⁰⁾

Parametr	PBO (n=600)	ABL (n=583)	TER (n=600)
Počet žen se zlomeninou obratle, n (%)	25 (4,2)	3 (0,5)	4 (0,7)
Rozdíl absolutního rizika vs. placebo* (%) (95% CI)	-	3,7 (2,0; 5,6)	3,5 (1,8; 5,5)

*Na základě modifikované populace se záměrem léčit (pacientky s rtg snímkem páteře ve výchozím stavu a po výchozím stavu); +Rozdíl absolutního rizika byl vypočten jako (PBO – ABL) a (PBO – TER), CI = interval spolehlivosti.

Obrázek 8. Klinické hodnocení ACTIVE: účinek* abaloparatidu na riziko nové zlomeniny obratle v 18 měsících⁽²⁰⁾

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientek léčených abaloparatidem ve studii ACTIVE byly hyperkalciurie (15,6 %), závratě (11,1 %), bolest zad (8,6 %), nauzea (8,5 %), bolest hlavy (8,5 %), artralgie (8,4 %), hypertenze (6,8 %), reakce v místě aplikace injekce (6,2 %) a palpitace (5,6 %).⁽²⁰⁾

Teriparatid

Léčivá látka teriparatid je rekombinantní humánní parathormon (rhPTH, aminokyselinový řetězec 1-34) stimulující novotvorbu kosti a aktivující kostní remodelaci. Jeho intermitentní subkutánní denní aplikace 20 mcg má anabolický účinek na kost. Po podání dochází k zintenzivnění procesu kostní remodelace jako celku (zvýšení kostní novotvorby). Teriparatid zvyšuje apozici nové kosti na povrchu trámčité i kortikální kosti preferenční stimulací aktivity osteoblastů, která převládá nad aktivitou osteoklastů.⁽²⁸⁾

Registrovanou indikací je léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a mužů se zvýšeným rizikem zlomenin a léčba osteoporózy spojené s trvalou terapií systémovými glukokortikoidy u žen a mužů, u kterých existuje zvýšené riziko zlomenin. Léčivý přípravek se aplikuje injekčním perem podkožně do oblasti stehna nebo břicha v jedné dávce denně, pacient je poučen a provádí si aplikaci obvykle sám. Délka podávání je možná maximálně 24 měsíců. Podruhé se tento léčebný cyklus u daného pacienta už nemůže opakovat. Po vysazení přípravku lze pacientům podávat jinou léčbu osteoporózy. Pacienti s nedostatečným příjmem vápníku a vitamínu D potravou mají být těmito látkami suplementováni.⁽²⁰⁾ Pivotal klinická studie zařadila 1.637 postmenopauzálních žen (průměrný věk 69,5 let). Výsledky sledování trvajících až 24 měsíců (průměrná doba 19 měsíců) prokázaly statisticky významné snížení zlomenin (obrázek 9) a demonstrovaly, že k zabránění jedné nebo více nových zlomenin obratlů je třeba léčit 11 žen po dobu průměrně 19 měsíců.⁽²⁰⁾

	Placebo (n=544) (%)	FORSTEO (n=541) (%)	Relativní riziko (95%CI) vs. placebo
Nová zlomenina obratle (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Mnohočetné zlomeniny obratlů (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,9; 0,60)
Nonvertebrální zlomeniny ^c	5,5	2,6 ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Závažné nonvertebrální zlomeniny ^c (předloktí, kyčel, paže, žebra a pánev)	3,9	1,5 ^d	0,38 (0,17; 0,86)

n=počet pacientek náhodně rozdělených do jednotlivých léčebných skupin; CI=interval spolehlivosti; a Výskyt zlomenin obratle byl hodnocen u 448 pacientek s placebem a 444 pacientek užívajících FORSTEO, u kterých byla provedena počáteční a následně rtg vyšetření páteře; b $p \leq 0,001$ ve srovnání s placebem; c Signifikanční snížení výskytu zlomeniny kyčle nebylo prokázáno; d $p \leq 0,025$ ve srovnání s placebem

Obrázek 9. Výskyt zlomenin u postmenopauzálních žen⁽²⁰⁾

Zpočátku terapie pociťují pacienti někdy bolesti paží a nohou, které časem odezní (velmi častý výskyt, $\geq 1/10$ pacientů). V klinických studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky s rozdílem ≥ 1 % ve frekvenci výskytu oproti placebu: vertigo, nauzea, bolest končetin, závratě, deprese, dyspnoe. Došlo ke zvýšení koncentrace kyseliny močové v séru (nad hranici normy u 2,8 % pacientů oproti 0,7 % pacientů s placebem).⁽²⁰⁾

13. ZÁVĚR

Doporučené postupy osteoporózy přináší z pohledu farmaceuta na problematiku osteoporózy souhrnný pohled, který je možné shrnout do následujících bodů:

- Osteoporóza je mimořádně závažné chronické metabolické onemocnění, postihující především pacienty ve vyšším věku (ženy po klimakteriu, muži nejpozději od 65. roku věku) (kapitola 2, 3, 4)
- Rizikové faktory osteoporózy jsou snadno zjistitelné a patří mezi ně především vyšší věk, pozitivní rodinná

anamnéza, astenický typ postavy, nedostatečná pohybová aktivita, nedostatečný příjem vápníku a vitamínu D, všechny druhy hypogonadismu, chronické zánětlivé choroby (např. revmatoidní artritida), hormonální poruchy dlouhodobá léčba kortikoidy, blokátory protonové pumpy (kapitola 5)

- Jednoduchým nástrojem pro hodnocení rizika zlomeniny je kalkulator FRAX (kapitola 6)
- Režimová opatření hrají zásadní roli v prevenci osteoporózy po celý život, se začátkem v dětství (kapitola 7)
- Pacienti s neléčenou osteoporózou mají bolesti v zádech, dochází k morfologickým změnám postavy (kapitola 8)
- Vyhledávání a záchyt pacientů s osteoporózou v České republice je zařazeno do standardních preventivních prohlídek u všeobecného praktického lékaře nebo registrujícího gynekologa (kapitola 9)
- Každá osteoporotická zlomenina je nejen průkazem osteoporózy, ale výrazně zvyšuje riziko dalších zlomenin a pacienti s osteoporotickou zlomeninou je potřeba systematicky léčit (kapitola 2, 3, 10)
- Terapie osteoporózy je komplexní a zahrnuje režimová opatření, dostatečný příjem vápníku a vitamínu D, ortotika a farmakoterapeutickou intervenci (kapitola 11, 12)

Kompletní informace k léčivým přípravkům, které obsahují uvedené léčivé látky, jsou publikovány v registrovaných souhrnech údajů o léčivých přípravcích (SmPC) a uveřejněné na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv⁽²⁰⁾.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ABL	abaloparatid
ATP	adenozintrifosfát
BF	bisfosfonáty
BMI	Body-mass index (orientační hmotnostní měřítko dospělých)
BDM	Bone mineral density (hustota kostního minerálu)
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry (dvouenergievá rentgenová absorpciometrie)
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool (nástroj pro hodnocení rizika zlomenin)
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
HRT	Hormone Replacement Therapy (hormonální substituční terapie)
ICHS	ischemická choroba srdeční
PBO	placebo
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator (selektivní modulátory estrogenních receptorů)
TER	teriparatid
TSH	tyreotropní hormon
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D (prekurzor kalcitriolu)

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ

1. Zikán V. Farmakologická léčba postmenopauzální a involuční osteoporózy. Interní Med. 2015; 17(4): 174–184
2. Matalová P. Osteoporóza – 1. část Etiopatogeneze, rizikové faktory a diagnostika. Interní Med. 2018; 20(5): 247–252
3. Palička V. (hlavní koordinátor), Rosa J., Pikner R. et Býma S. Osteoporóza. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2023
4. WHO. World Osteoporosis Day. Simple ways to prevent osteoporosis. [databáze online]. Dostupné z: <https://www.who.int>
5. Zikán V.: Farmakologická léčba postmenopauzální osteoporózy. Med Pro Praxi 2009, 6(3), 126–133
6. MEYERA. Osteoporóza - příznaky, komplikace a léčba. [databáze online]. Dostupné z: <https://www.meyra.cz/clanky/osteoporoza.html>
7. Němcová J., Korsa J. Komplexní léčba a prevence osteoporózy – postavení a význam pohybové aktivity a léčebné rehabilitace. Med Pro Praxi 2008, 5(4), 165–168
8. Marek J. et al. Farmakoterapie vnitřních onemocnění. Praha. Grada Publishing 2005; s 774
9. WHO. Fracture Risk Assessment Tool. [databáze online]. Dostupné z: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=cz>
10. Blažková Š., Vytršalová M., Vlček J. Osteoporóza: léčebně – preventivní opatření. Remedia, 2006, ročník 16, číslo 4, 354 – 361
11. Ang GCh, Low SL et. How ChH. Approach to falls among the elderly in the community. Singapore Med J. 2020 Mar;61(3):116–121.doi: 10.11622/smedj.2020029.
12. Jak léčit sami sebe a projevy nemocí. Vitamíny, minerály a další. [online]. Dostupné z <<http://www.elekarnice.cz>>
13. International Osteoporosis Foundation. [databáze online]. Dostupné z <<http://www.iofbonehealth.org>>
14. Sovová E. Suplementace vitaminu D – aktuální poznatky. Med. praxi. 2022;19(4):304–307
15. Matalová P. Osteoporóza – 2. část Farmakoterapie. Interní Med. 2019; 21(1): 14–19
16. Kučerová I. Výživa v prevenci a v léčbě osteoporózy. Interní medicína pro praxi, 2010, 12(9), 450 – 453
17. Hrstková H.: Rizika a prevence osteoporózy u dětí. Pediatr Pro Praxi 2009, 10 (3), 160–162
18. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E. et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Position Paper. Osteoporosis International (2020) 31:1–12, <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05176-3>
19. Růžicková O. Možnosti léčby osteoporózy. Interní Med. 2017; 19(5): 237–245
20. SmPC léčivých přípravků Aclasta®, Alfakalcidol CANDE®, Alpha D3®, Bonviva®, Calciferol®, Conbriza®, Eladynos®, Evenity®, Evista®, Forsteo®, Livial®, Osagrand®, Rocaltrol®, Vigantol®. Databáze léčivých přípravků. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Praha. [databáze online]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/nd
21. Rozhodnutí ve společném řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do referenční skupiny č. 74/3 – léčiva k terapii a profylaxi osteoporózy, p. o. – bisfosfonáty, (M05BA04, M05BA06, M05BA07), vedeném pod sp. zn. SUKLS152560/2017, které nabylo právní moci dne 9. 11. 2021. [databáze online]. Dostupné z <https://sukl.gov.cz/>
22. Rozhodnutí ve společném řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do referenční č. 75/1 - léčiva k terapii hyperkalcemie a/nebo osteolýzy u maligních onemocnění, parent., vedeném pod sp. zn. SUKLS188489/2014, které nabylo právní moci dne 15. 9. 2015. [databáze online]. Dostupné z <https://sukl.gov.cz/>
23. Štěpán J. Farmakoterapie osteoporózy II.: aminobisfosfonáty, kalcitonin, teriparatid a parathormon. Prakt lékař. 2009, 5(5), 210–213
24. Informační dopis. SÚKL. Oddělení farmakovigilance. 30.8.2012 [databáze online]. Dostupné z: <https://sukl.gov.cz/farmakovigilance-csv>
25. Broulík P. Kalcitonin: hormon v zapomnění. Clinical Osteology 2019; 24(2): 53–56
26. Strontium ranelate. European Medicines Agency. [databáze online]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu>
27. Parathyroid hormone. European Medicines Agency. [databáze online]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu>
28. Rozhodnutí ve společném řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do referenční č. 74/4 – léčiva k terapii a profylaxi osteoporózy– hormony příštítných tělísek a analoga, parenterální, vedeném pod sp. zn. SUKLS75419/2024, které nabylo právní moci dne 11. 12. 2024. [databáze online]. Dostupné z <https://sukl.gov.cz/>
29. Džupa V. et Jenšovský J. (eds.) Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu. Praha. Karolinum 2018. s 230. ISBN 978-80-246-3761-7