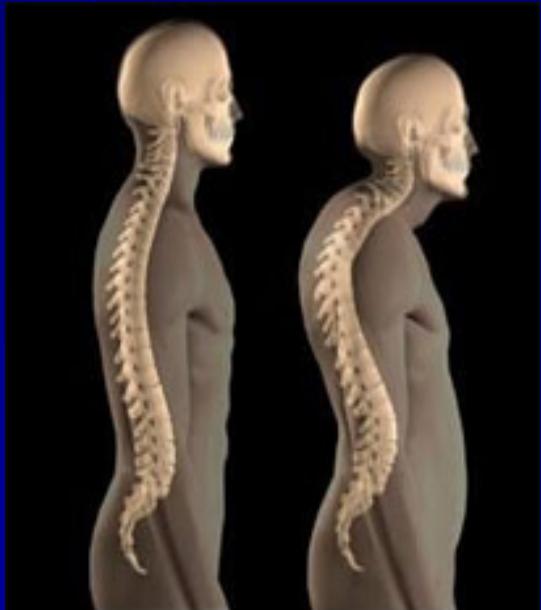


Ref. Fundación Española del Corazón, 2003

Hypertenzia a osteoporóza - je možne liečiť obidve ochorenia žien súčasne?



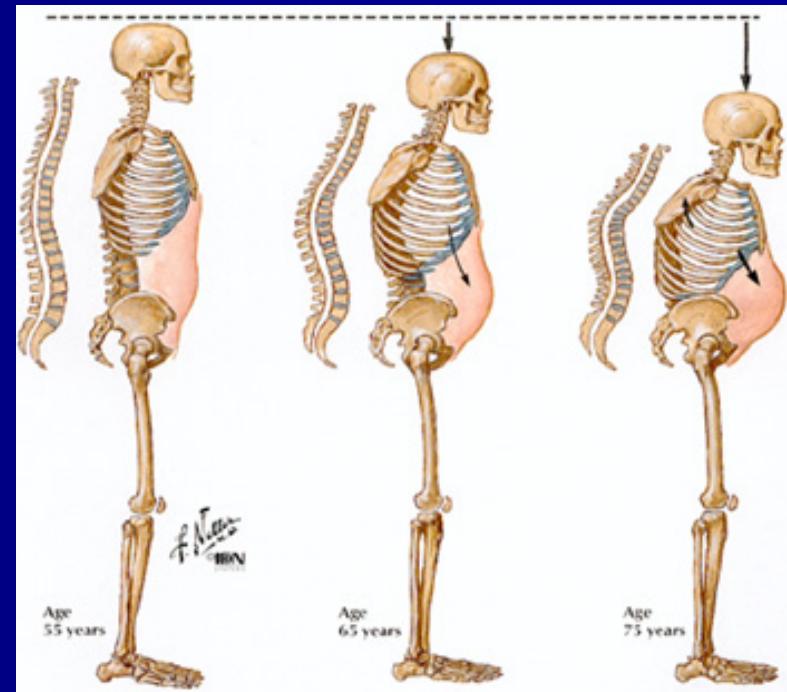
MUDr. Olexík Jaroslav
ŠNOP Bratislava, n.o.
Záhradnícka 42, BA

Hypertenzia a osteoporóza

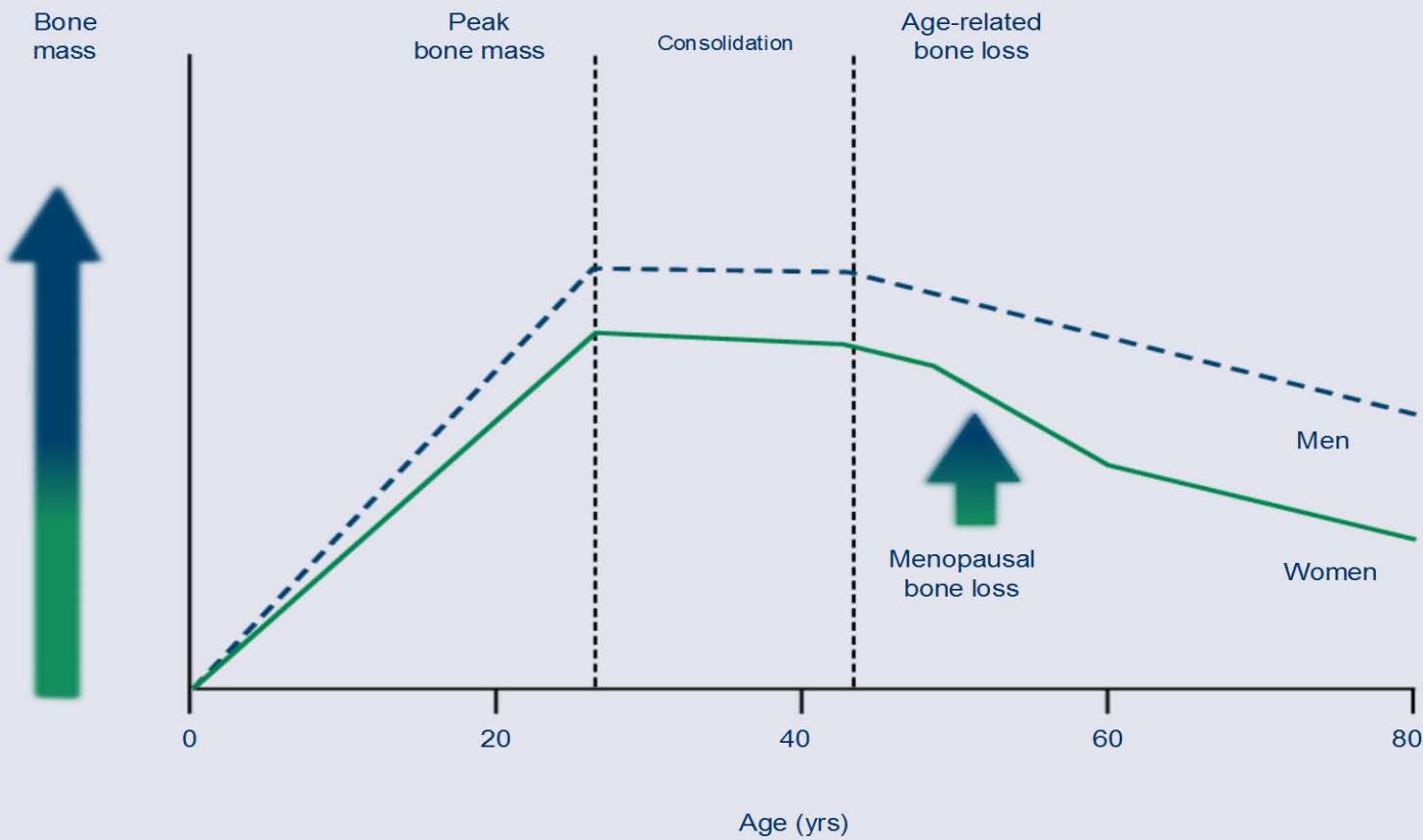
- vysoká incidencia a prevalencia
- výskyt narastá s vekom a starnutím populácie
- podobný priebeh
- klinicky nemé ochorenia
- evidentné až komplikácie (Fx a KV ochorenia)
- vysoká morbidita a mortalita
- ekonomický a sociálny dopad oboch ochorení je značný

Osteoporóza – definícia WHO

- najčastejšie metabolické ochorenie kostí
- systémové ochorenie skeletu charakterizované:
 - nízkou kostnou hmotou
 - poruchou mikroarchitektoniky kostí
 - zvýšenou kostnou fragilitou a náchylnosťou na zlomeniny



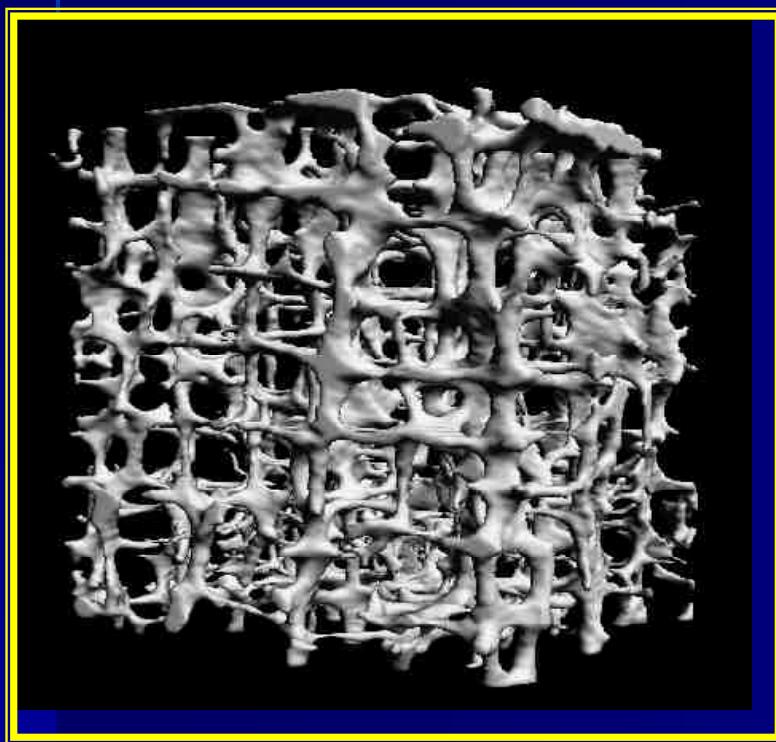
Changes in bone mass with age



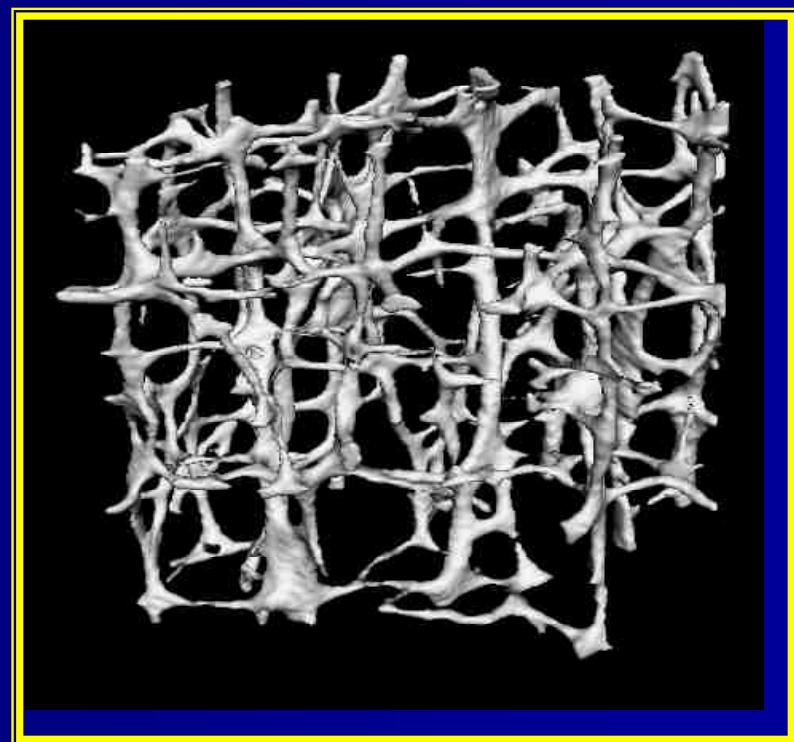
Žena môže stratit' až 20% kostnej hmoty v prvých 5 rokoch po menopauze

3-D Micro CT: zdravá vs osteoporotická kost'

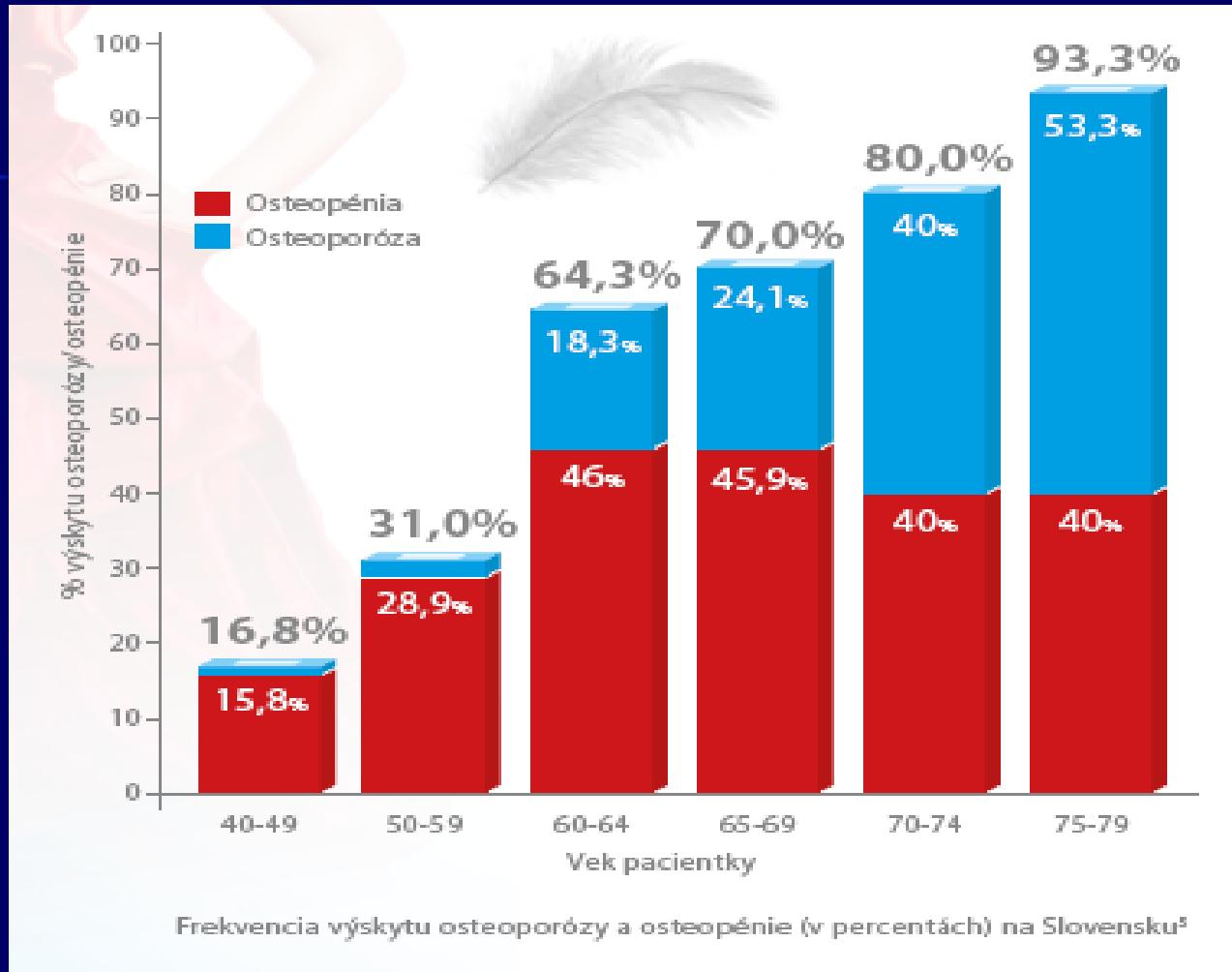
52 ročná žena



84 ročná žena s vertebrálnou
fraktúrou



Ženy a osteoporóza



- Strata kostnej hmoty sa týka každej ženy.
- Hypertenzia akceleruje stratu kostnej hmoty u žien.

Epidemiológia osteoporózy

- postihuje cca 5-6% populácie
- ženy majú osteoporózu **3x viac ako muži** (ženy 22% a muži 6%)
- ženy prekonajú osteoporotickú zlomeninu **3x častejšie** ako muži (ženy 40% a muži 13%)
- **1/3 žien** nad 50r. **utrpi** počas života **osteoporotickú fraktúru**
- každá osteoporotická zlomenina **zvyšuje riziko d'alších zlomenín** /po frakt. stavca 5x/

International Osteoporosis Foundation, Osteoporosis in European community:a call for action, IOF 2001

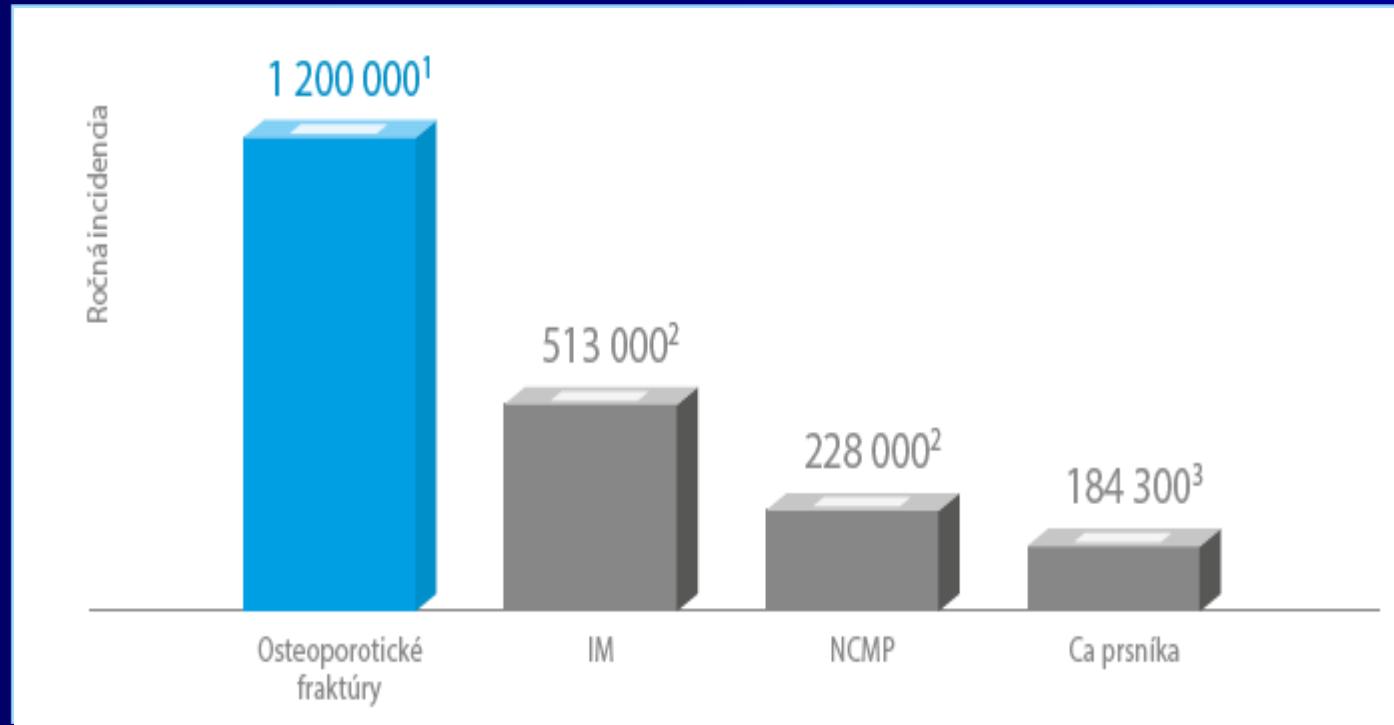
WHO Study Group, Assessment of fracture riskl and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843, Geneva, WHO 1994

Melton III LJ. et al., How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res 1992

Melton III L.J. : Global Aspects of osteoporosis epidemiology , Osteoporosis 1996, International Congress series 1118 Experta Medica, 79-86.

O. Johnell, J. Kanis: Epidemiology of osteoporotic fractures, Osteoporos Int.(2005) 16: S3-S7

Výskyt OP fraktúr u žien je vyšší ako výskyt závažných KV príhod a karcinómu prsníka dohromady

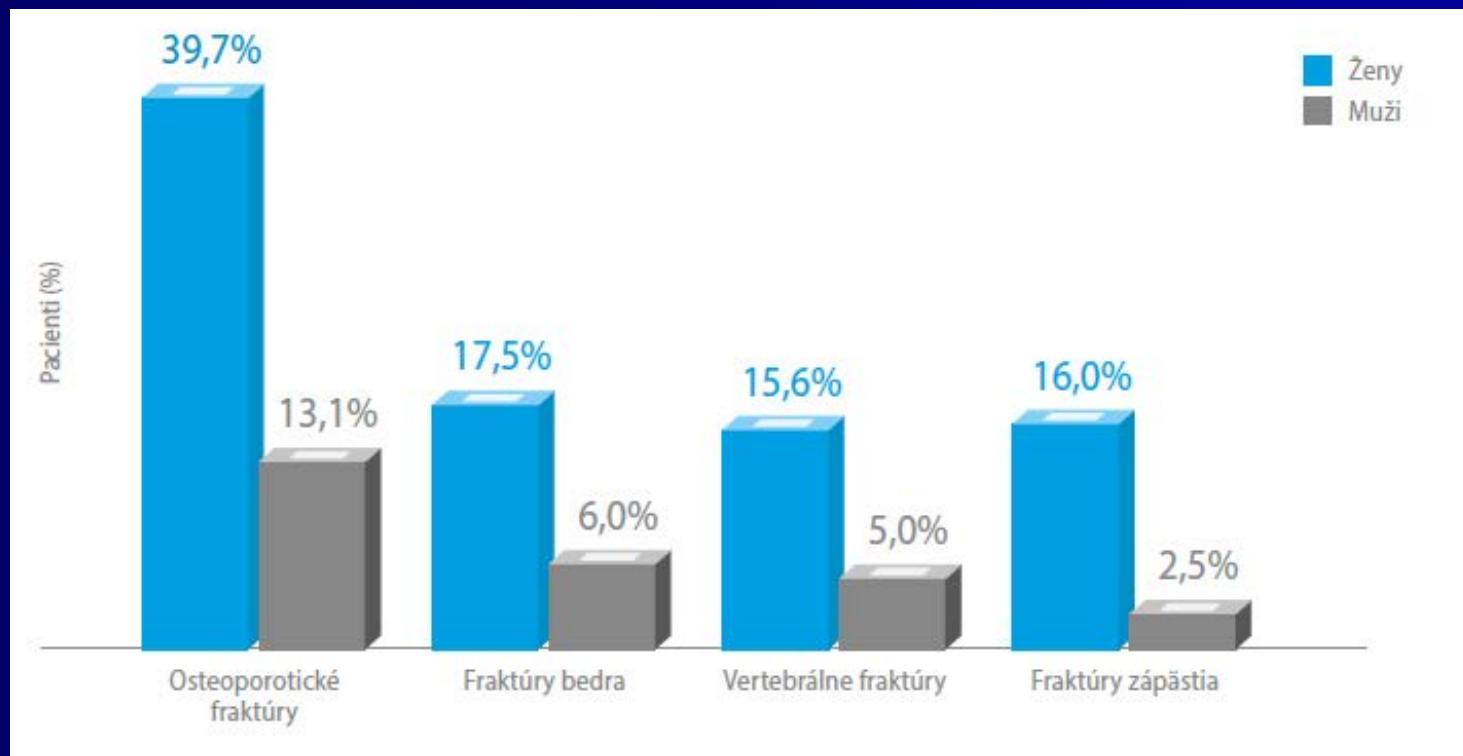


¹ National Osteoporosis Foundation, 2002. Available at: <http://www.nof.org>.

² American Heart Association. *Heart & Stroke Facts: 1999 Statistical Supplement*.

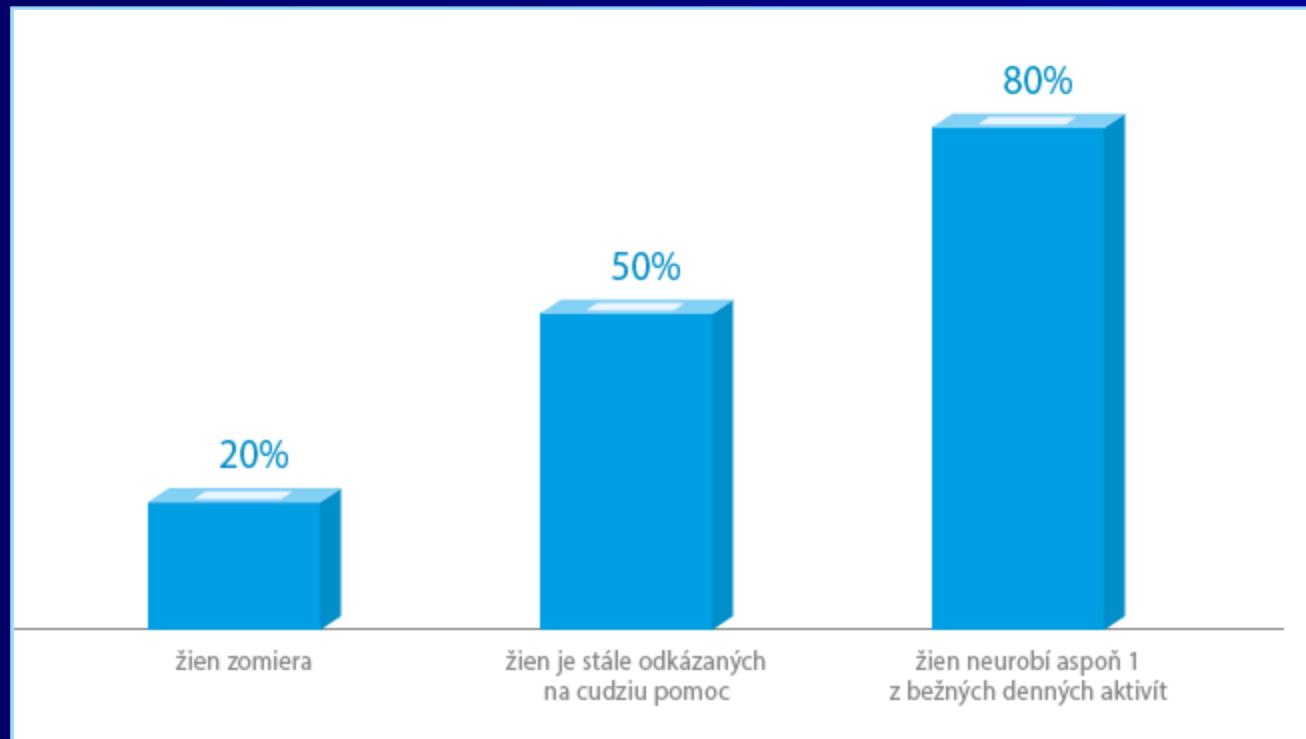
³ American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 1999-2000*.

Riziko osteoporotickej fraktúry po 50 roku života



- Ženy majú po 50-tke **3x vyšie riziko** OP fraktúr ako muži.

Následky fraktúry proximálneho femoru u žien



Hypertenzia a osteoporóza

- Hypertenzia u žien znižuje hustotu kostí
- kľúčové - zmeny v extracelul. metabolizme Ca pri hypertenzii
- Hyperkalciúria - najčastejšia zmena u postmenopauzálnych žien s HT - následok ↓ S-Ca a ↑ PTH - sec. HPT – zvýšenie kostného obratu a zníženie kostnej hmoty a kvality – zvýšená fragilita - **FRAKTÚRY**.
- **hypertenzia u žien zvyšuje riziko OP zlomenín o 45%, pričom u mužov sa toto spojenie nepreukázalo**

Antihypertenzná liečba a osteoporóza

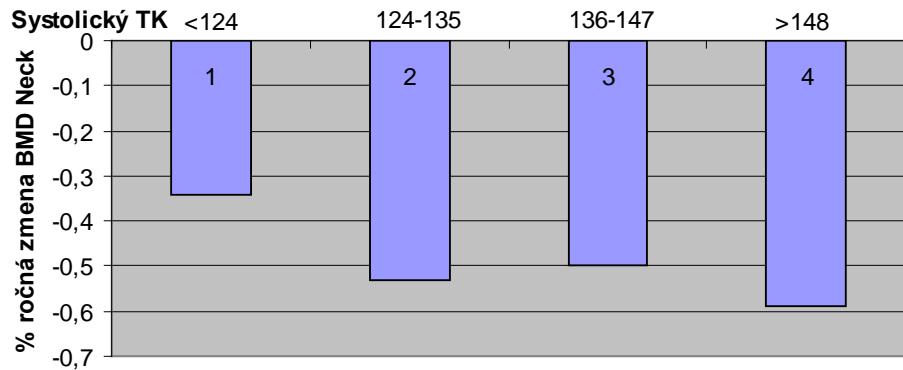
| Reference | Design | Population | Findings |
|--|------------------------|---------------------------------------|--|
| Cauley <i>et al</i> ^a | Cross-sectional cohort | Women over 65 years | Increase of BMD |
| Wasnich <i>et al</i> ^b | Longitudinal cohort | Hypertensive and not hypertensive men | Decrease of loss of BMD |
| Reid <i>et al</i> ^c | RCT | Postmenopausal women | Decrease of bone markers and increase of cortical bone |
| La Croix <i>et al</i> ^d | RCT | Not hypertensive men and women | Increase of BMD |
| Jones <i>et al</i> ^e | Metaanalysis | 13 studies (29800 patients) | Decrease hip fracture risk (OR: 0.82) |
| Schoofs <i>et al</i> ^f | Prospective cohort | General population | Decrease hip fracture risk (OR: 0.46) |
| Perez-Castrillón <i>et al</i> ^g | Case-control study | General population | Decrease hip fracture risk (OR: 0.70) |

| Reference | Design | Population | Drug | Findings |
|--|---------------------|---------------------|-------------------|--|
| Pasco <i>et al</i> ^h | Case-control study | Women over 50 years | β -blockers | Decrease fracture risk (OR: 0.68) and increase BMD |
| Schlienger <i>et al</i> ⁱ | Case-control study | General population | β -blockers | Decrease fracture risk (OR : 0.77) |
| Perez-Castrillón <i>et al</i> ^g | Longitudinal cohort | Hypertensive women | ACEIs | Increase BMD in women with DD genotype |
| Schlienger <i>et al</i> ^j | Case-control study | General population | ACEIs | Decrease fracture risk (OR : 0.81) |

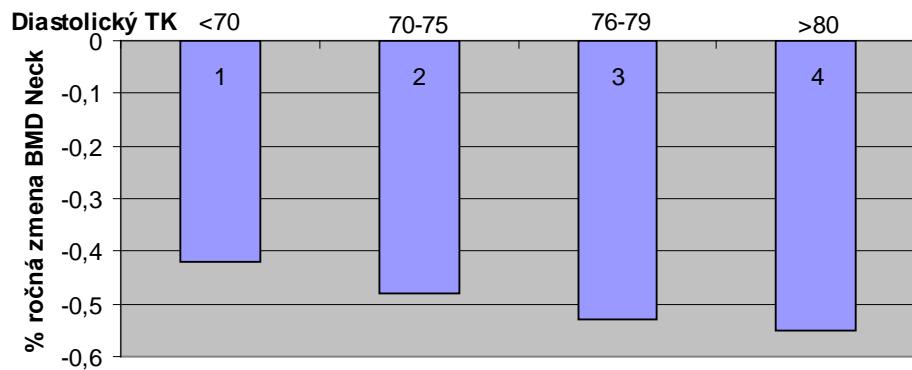
Zmena hustoty kostí v závislosti od TK

Vyšší TK u žien je spojený so zvýšenou stratou kostnej hmoty krčku femoru, čo prispieva k zvýšenému riziku Fx krčku femoru.

Zmena BMD Neck v závislosti od systolického TK



Zmena BMD Neck v závislosti od diastolického TK



3,5r sledovanie, zaradených 3676 žien, priemerný vek 73, TK 137/75

Thiazidy a osteoporóza

- v štúdiách pozitívne modifikujú Ca metabolizmus a kostnú hmotu, ↑ BMD, redukcia Fx
- účinok **priamy** - osteoblasty a osteoklasty
(redukcia osteokalcinu, inhibícia aktivity carbonic anhydrase...)
nepriamy - zníženie Ca-U cez tubuly, metabolická alkalóza

LaCroix Z.A. et al.- Low-Dose Hydrochlorthiazide and Preservation of Bone Mineral Density in Older Adults. A Randomized Double –Blind, Placebo – Controlled Trial, 2000 American College of Physicians –American Society of Internal Medicine

Wasnich R et al. – Thiazide effect on the mineral content of bone, N Engl J Med., 1994

Wasnich R et al. – Effect of thiazide on rates of bone mineral loss:a longitudinal study, BMJ. 1990

Morton DJ et al.- Thiazides and bone mineral density in elderly men and women

Bauer DC. et al.- Factors associated with appendicular bone mass in elderly women. The Study of osteoporotic fractures research group

Glynn NW et al . – Determinants of bone mineral density in elderly men.

Dawson-Hughes B et al.-Thiazides and seasonal bone change in healthy postmenopausal women.

Antihypertenzíva a Osteoporóza

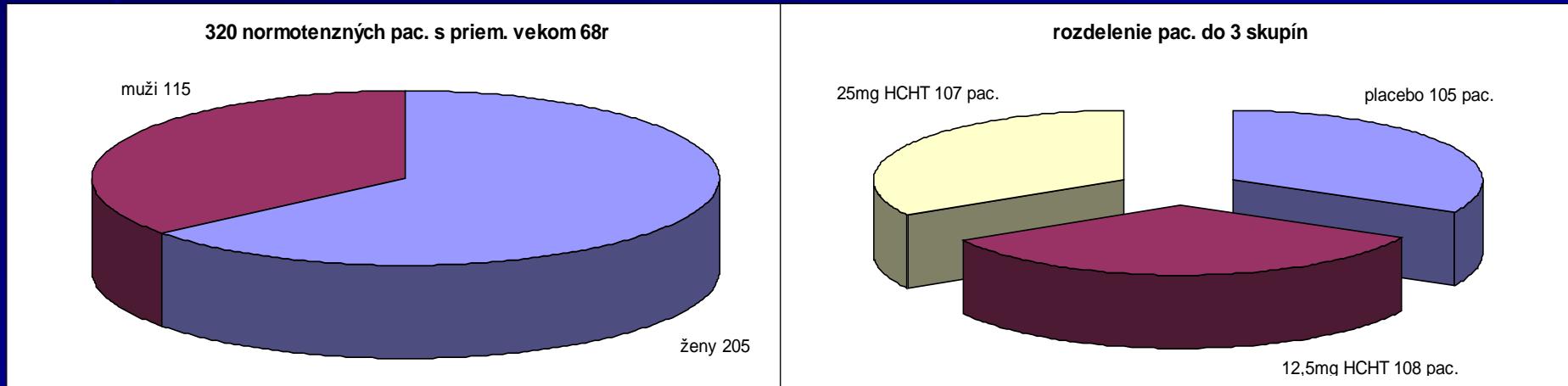
- ACEI - angiotenzín II. - priamy a nepriamy vplyv na bunky kostí – cez receptory na osteoblastoch – aktivuje osteoklasty – ↑ rezorbcia, + reguluje prietok kapilár drene – ↓ kostnej hmoty, lieky čo blokujú AT II. – **pozitívne ovplyvnenie kostnej hmoty**
- β -blokátory - adrenergné receptory v osteoklasoch a osteoblastoch, sympatikové vlákna v kosti a kostnej dreni - ↑ kostnú hmotu, ↓ riziko Fx.

Antihypertenzíva a Osteoporóza

- Ca blokátory -No evidence
- Angiotenzin receptor antagonists - No evidence
- Zvýšenie BMD a zníženie Fx – thiazidy, ACEI (quinapril), B-blokátory - použitie samotných liečív alebo v kombinácii je benefitom u pac. s hypertenziou a rizikom osteoporózy.

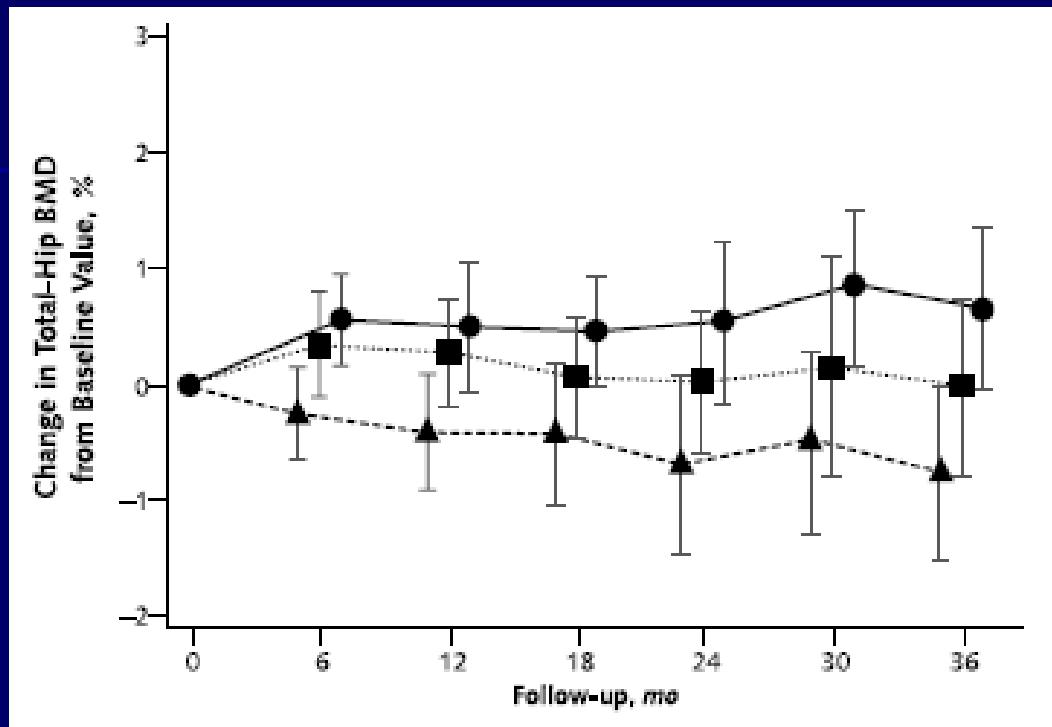
Thiazidy a zmena hustoty kostí

- Vplyv HCHT na intenzitu kostnej straty.



sledovanie 3. roky

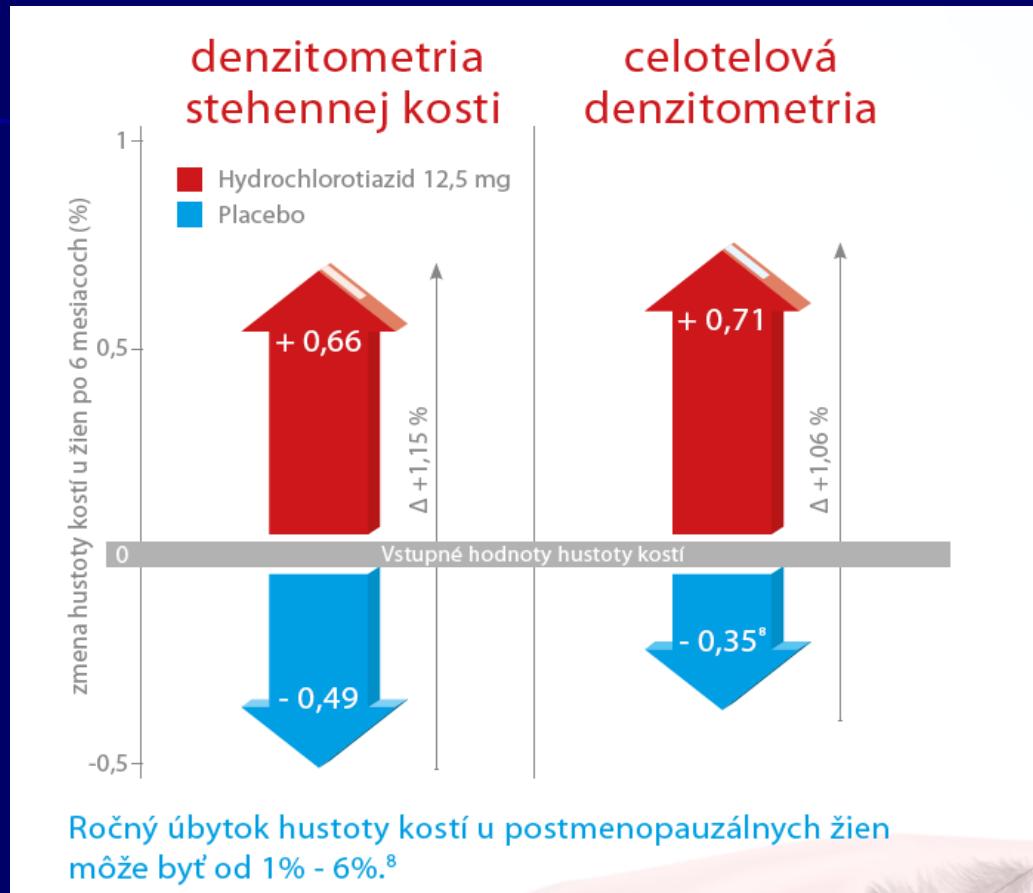
Zmena hustoty kosti po 36 mesiacoch užívania HCHT



● 25mg HCHT ■ 12,5mg HCHT ▲ placebo

- **signifikantný efekt na kostnú denzitu už od dávky 12,5mg HCHT vo všetkých BMD meraných lokalitách,**
- **výraznejší efekt u žien**

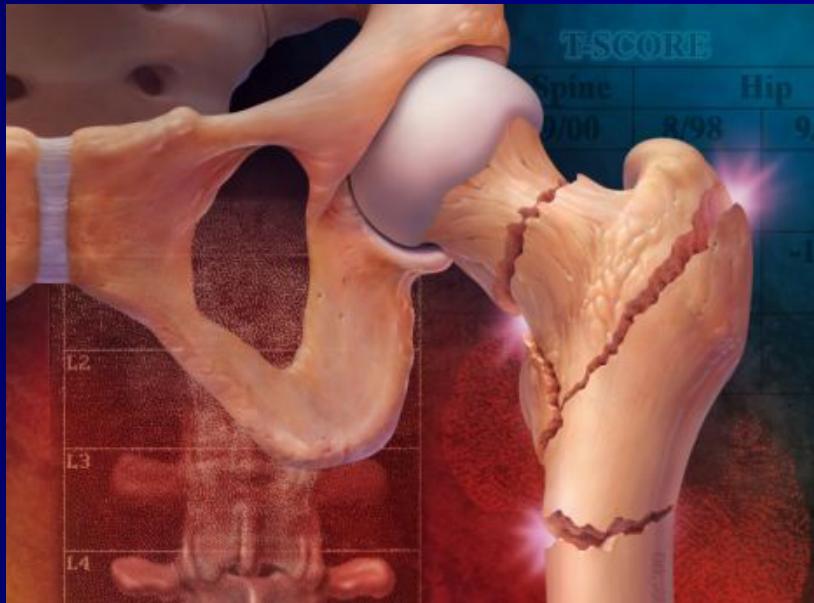
HCHT 12,5 mg zvyšuje hustotu bedrovej kosti už po 6 mesiacoch



HCHT je vhodný zaradíť do programov na prevenciu osteoporózy

Thiazidy a osteoporóza

Thiazidy dokazatel'ne redukujú kalciúriu a zvyšujú BMD – ale znižujú aj incidenciu fraktúr?



Thiazidy - redukcia rizika fraktúr

- veľké epidemiologické štúdie dokázali že liečba thiazidmi je združená s cca 30% redukciou rizika fraktúr proximálneho femoru.

LaCroix AZ et al :Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fractures, N Eng J Med, 1990

Cauley JA et al – Effect of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures and falls, The Study of Osteoporotic Fractures Research Group, Ann. Intern Med. 1993

Nguyen TV et al – Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men, Am.J Epidemiol 1996

Feskanich D et al – A prospective study of thiazide use and fractures in women, Osteoporotic Int., 1997

Rashiq S et al – Role of drugs in fractures of the femoral neck, Br. Med J 1986

Ray WA et al – Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture, Lancet, 1989

Felson DT et al. – Thiazide diuretics and the risk of hip fractures. Result from the Framingham Study., JAMA 1991

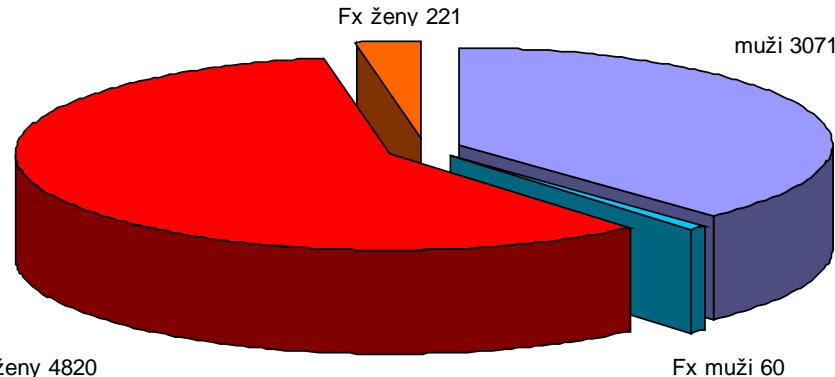
Herings RM et al- Current use of thiazide diuretics and prevention of femur fractures, J Clin Epidemiol 1996

Grisso JA et al – Risk factors for hip fracture in men. Am J. Epidemiol 1996

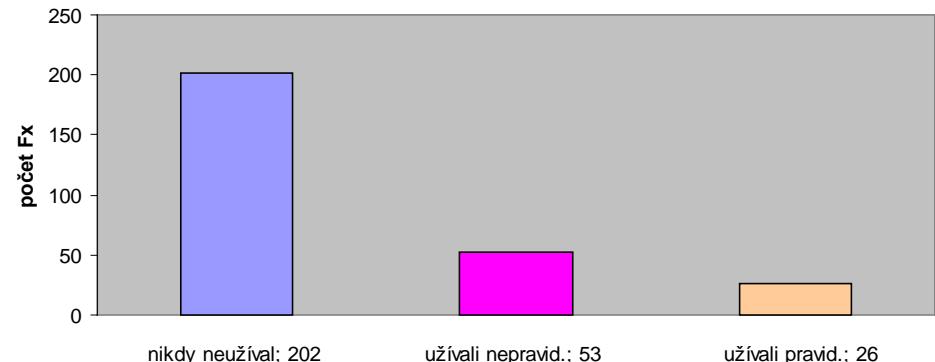
Thiazidy a riziko fraktúr proxim. femoru

- ako dlho treba brat' thiazidy, aby bol protektívny efekt na Fx?
- ako dlho perzistuje pozitívny efekt na redukciu incidenie Fx po prerušení liečby?

Rozdelenie pac. podľa pohlavia a Fx krčku femoru

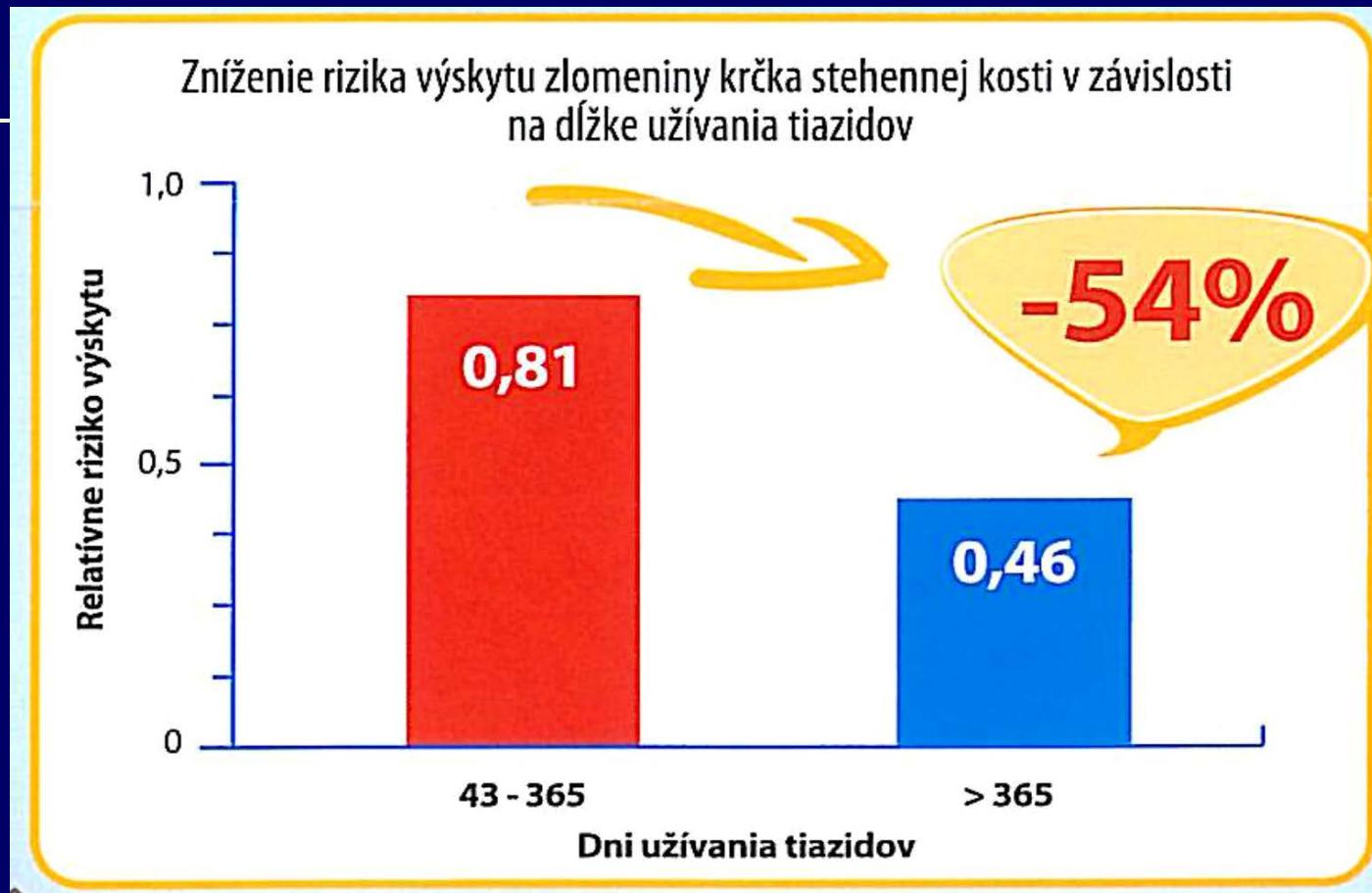


Rozdelenie Fx podľa schémy užívania thiazidov
Fx 281



Dlhodobé užívanie HCHT znižuje riziko zlomenín o 54%

n = 7891 pac.



protektívny efekt HCHT na kost' vymizne po 4M od prerušenia liečby

Thiazidy - zníženie rizika zlomeniny predlaktia

Redukcia rizika zlomeniny
predlaktia o 22 % (až 38% u
tých, ktorí úžívali thiazid
viac ako 8 rokov)

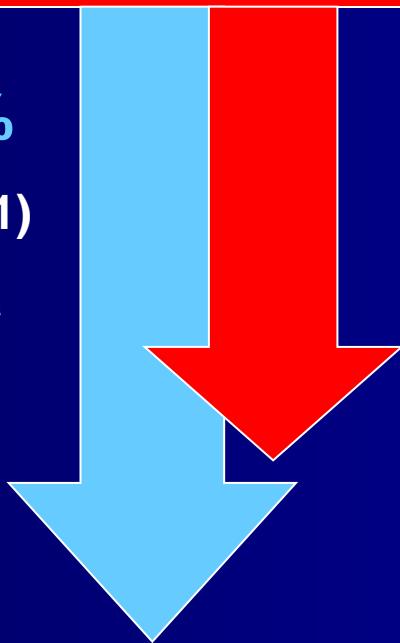
-38%

RR=0,78 (95% CI 0,67-0,91)

Viac ako 8 rokov užívania

-22 %

RR=0,78 (95% CI 0,67-0,91)



Vplyv HCHT na metabolizmus vápnika - zhrnutie

- HCHT znižuje vylučovania vápnika v obličkách¹
- HCHT zvyšuje hustotu kostí²
- HCHT znižuje riziko zlomenín o 54 % pri dlhodobom užívaní (>rok)³

1) SPC Hydrochlorothiazide

2) A.Z. LaCroix, PhD et al: Low-Dose Hydrochlorthiazide and Preservation of Bone Mineral Density in Older Adults, Annals of Internal Medicine. 2000,133:516-526

3) Schoofs MW et.al. Ann Inter Med. 2003 139:476-482

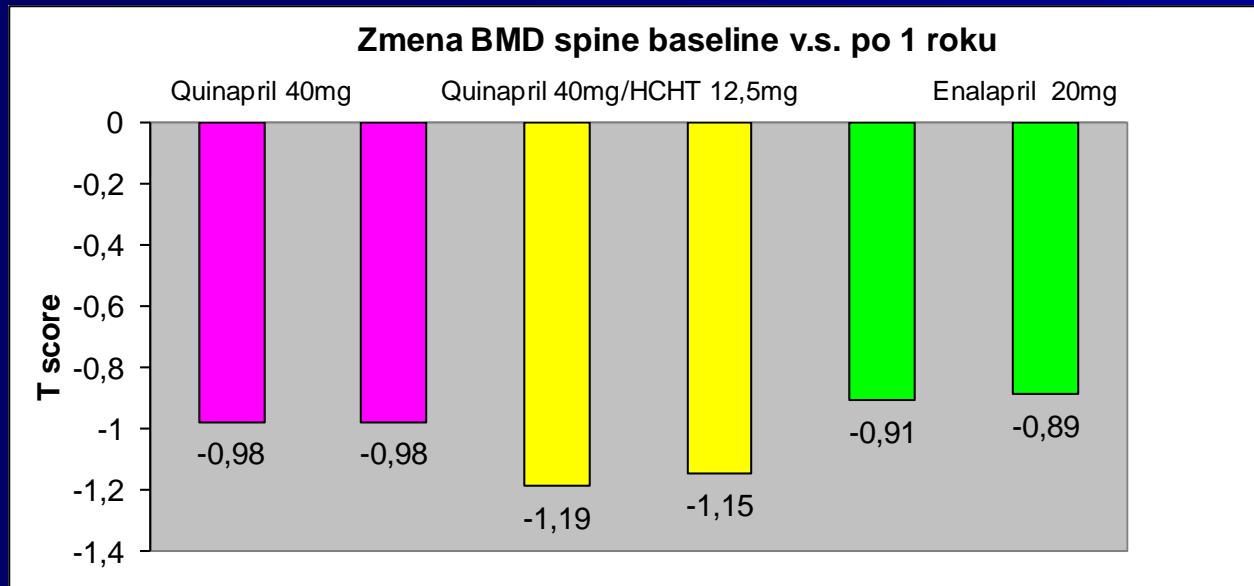
Efekt ACEI na hustotu kostí

- cieľ' - vplyv uved. liečiv na kostné markery a hustotu kostí u pac. s hypertenziou



Efekt ACEI na hustotu kostí

- ACE inhibítory (quinapril 40mg) –
 - má **pozitívny efekt na hustotu kostí** a Ca metabolizmus u pac. s hypertenziou,
 - **zníženie Ca-U u quinaprilu o 15%,**
 - počas 1 roka liečby **strata kosti zastavená.**



Záver

- prevalencia osteoporózy narastá, ohrozené prevažne ženy
- výskyt osteoporotických zlomenín má stúpajúci trend
- zlomeniny spôsobujú akútnu ako aj chronickú bolest', invalidizáciu a sú spojené s vyššou mortalitou
- vo väčšine prípadov je možné jej predísť, resp. efektívne liečiť
- Hypertenzia u žien znižuje hustotu kosti.
- **Hypertenzia u postmenopauzálnych žien zvyšuje riziko osteoporotickej zlomeniny o 45%**

Záver

- Thiazidy majú už pri dávke 12,5mg pozitívny efekt na kostnú hustotu a znižujú incidenciu osteoporotických fraktúr u pacientov liečených pre inú chorobu – hypertenziu.
- Podobný efekt na kostnú hustotu sa preukázal aj pri liečbe ACEI - v štúdiách quinapril 40mg a tiež v kombinácii s 12,5mg HCHT.
- **Benefit týchto liekov na kost' by mal byť zvážený pri rozhodovaní o dlhodobej farmakologickej liečbe hypertenzie u postmenopauzálnych žien, nakoľko riešia obidva aspekty ženy naraz.**



Ďakujem za pozornosť'