

Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře



OSTEOPORÓZA

Autoři:

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

NOVELIZACE 2011



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

OSTEOPORÓZA

Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2011

Hlavní koordinátor Doporučeného postupu:

doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Autoři:

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Igor Karen, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Otto Herber, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

OBSAH

1. CHARAKTERISTIKA	3
2. PATOGENEZE OSTEOPORÓZY	3
3. DIAGNÓZA OSTEOPORÓZY	4
4. POSOUZENÍ RIZIKA ZLOMENIN	5
5. PREVENCE OSTEOPORÓZY	5
6. LÉČBA OSTEOPORÓZY	6
6.1 SOUČASNÝ STAV TERAPIE	6
6.2 ANTIRESORPČNÍ TERAPIE	6
6.3 ZDOKONALENÍ DOSAVADNÍCH LÉČEBNÝCH PROSTŘEDKŮ A POSTUPŮ	8
6.4 OSTEOANABOLICKÁ TERAPIE	8
7. ZÁKLADNÍ SCHÉMA POSTUPU V ORDINACI VPL U OSTEOPORÓZY	9
11. LITERATURA.....	10

1. CHARAKTERISTIKA

Osteoporózou rozumíme progredující systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem anorganické i organické složky kosti, poruchou její mikrostruktury, zhoršenou kvalitou kosti, a tím i zvýšenou náchylností ke zlomeninám. Osteoporóza je nejčastějším metabolickým kostním onemocněním, které postihuje především ženy po menopauze, ale i muže a ženy v pokročilých věkových kategoriích. Klinický význam osteoporózy spočívá v jejích nepříznivých klinických projevech, především ve zlomeninách. Typickými osteoporotickými zlomeninami jsou kompresivní zlomeniny obratlů, zlomeniny distálního předloktí (Collesova fraktura) a zlomenina proximální části stehenní kosti, která je klinicky nejzávažnější. Do jednoho roku po ní umírá až 20% nemocných.

V České republice je každoročně hospitalizováno se zlomenou proximální části téměř 19.000 nemocných a mortalita během prvního roku po fraktuře dosahuje až 20%. Nemocní, kteří přežijí jeden rok po zlomenině proximálního femuru, jsou až ve 2/3 odkázáni na pomůcky a pomoc okolí a až polovina zůstává imobilizována nebo odkázána na ústavní péči.

Podle statistických údajů trpí osteoporózou 7-8 % obyvatelstva České republiky. Každá třetí žena a pátý muž utrpí v životě některou z osteoporotických zlomenin. Po 65. roce věku se riziko výskytu zlomeniny zvyšuje až na 40%. Po 70. roce je vysoká pravděpodobnost vzniku kompresivní zlomeniny obratle u každé druhé ženy.

Osteoporóza je tedy epidemiologicky závažné onemocnění, které má kromě utrpení nemocných i důsledky sociální a ekonomické. Náklady na léčbu a osteoporózy a i na léčbu akutní fáze i doléčení zlomeniny proximálního femuru jsou značné.

2. PATOGENEZE OSTEOPORÓZY

Osteoporóza je důsledkem nerovnováhy kostní přestavby ve smyslu převažující resorpce nad novotvorbou. Důsledkem je pokles obsahu kostního minerálu i narušení organické kostní matrice. Dochází k úbytku kostní hmoty a ztrátě její kvality především v trabekulární kosti. Ztenčení až přerušení kostních trámčů vede ke ztrátě mechanické pevnosti kosti a ke zvýšenému riziku zlomenin. Na buněčné úrovni je kostní remodelace výsledkem aktivity osteoblastů, které tvoří kostní matici, do níž se následně ukládají minerály, a aktivity osteoklastů, které kost odbourávají. Třetím druhem kostních buněk jsou osteocyty, spojené navzájem kanálky. Jde o osteoblasty zabudované do kosti. Fungují jako mechanosenzor, který s velkou pravděpodobností přizpůsobuje remodelaci kosti potřebám organismu a spouští reparaci mikropoškození kosti.

Za predispoziční fyziologické faktory pro vznik a rozvoj osteoporózy se považují:

- Věk nad 65 let
- Hypogonadismus, tedy u žen zvláště období po menopauze
- Pozdní menarche
- Nulliparita
- Etnický původ (běloši)

Silné rizikové faktory pro vznik a rozvoj osteoporózy jsou:

- Zlomeniny a jasné projevy osteoporózy v rodinné anamnéze
- Zlomeniny po nepřiměřeně malém úrazu v osobní anamnéze
- Hypogonadismus jakéhokoli původu
- BMI < 19 (kg/m²)
- Rizikové choroby a stavy (imobilizující choroby, laktázová nedostatečnost, zánětlivá střevní onemocnění, celiakie s malabsorpcí, mentální anorexie, Cushingův syndrom, tyreotoxikóza, onemocnění jater a ledvin jakož i stavy po transplantacích těchto (i jiných) orgánů, hyperkalciurie, osteogenesis imperfecta.
- Déle trvající léčba kortikoidy, antiepileptiky, nethiazidovými diuretiky, antikoagulancii, hormonálními antagonisty (sexuálními).

Faktory životního stylu podpůrné pro vznik a rozvoj osteoporózy:

- Sedavý způsob života
- Malá tělesná zátěž
- Chronický nikotinismus
- Nadměrná dlouhodobá konzumace alkoholu
- Stresový způsob života (pravděpodobně)

Je potřeba zdůraznit, že osteoporóza je velmi často sekundárním projevem jiných závažných onemocnění a že

sekundární osteoporóza je pravděpodobně ještě častější než osteoporóza primární.

Bezprostřední příčinou osteoporotických zlomenin jsou pády:

- U starších nemocných s oslabenou svalovou silou a orientací, a často s revmatickými onemocněními
- Při poruchách zraku nebo nedostatečném osvětlení
- Při léčbě sedativy, antihypertenzivy
- Při ortostatické hypotenzi
- Po požití alkoholu
- Na nerovných podlahách a nevhodné obuvi
- V zimním období a na nerovném terénu

Asi 25 % osob starších 65 let každoročně alespoň jednou ročně upadne, 6 % si zlomí předloktí a 1 % utrpí zlomeninu proximálního femuru.

Klinické příznaky osteoporózy

Pacient nemusí mít při osteoporóze žádné specifické příznaky a obtíže (osteoporóza je jako „tichý zloděj“) a projeví se ne vzácně až se zlomeninou. Při rozvinuté chorobě však pacienti mohou udávat bolest, nejčastěji v zádech a dlouhých kostech. Bolesti však nejsou patognomické.

3. DIAGNÓZA OSTEOPORÓZY

Základními kroky diagnostického procesu jsou klinické vyšetření, využití zobrazovacích technik a laboratorních vyšetření

1) Klinické vyšetření: přítomnost rizikových faktorů. Objektivně snížená výška (proti údajům z dřívějška je nezbytné měřit tělesnou výšku i při kontrolách). Deformity páteře (kyfóza). Ke klinickému vyšetření patří vyšetření gynekologické, mammografie a vyšetření endokrinologické

2) Zobrazovací a morfometrické metody

- Rtg Th a L páteře v AP a boční projekci
- Osteodenzitometrie jako základní vyšetření, zjišťující množství (hustotu) kostního minerálu vztažené na plochu měřené oblasti (BMD – Bone Mineral Density).

Z dostupných měřících technik je možno použít především dvouenergieovou kostní absorpciometrii (DXA), která stanoví množství kostního minerálu. Preferenčně používáme měření v oblasti osového skeletu a standardně měřenými oblastmi jsou oblast bederní páteře (doporučenými místy měření jsou bederní obratle L1, L2 a L3, resp. L4 a jejich průměr) a oblast proximálního femuru nedominantní dolní končetiny. Je možno měřit i jiná místa skeletu, např. distální předloktí, nebo BMD jiných částí skeletu, tato měření jsou však používána výjimečně, obvykle tehdy, když nelze měřit ve standardních místech.

Dříve používané techniky jako ultrazvuk, počítačová tomografie, jednoenergieová kostní absorpciometrie, periferní dvouenergieová kostní absorpciometrie a další jsou v současnosti téměř opuštěny. Blíží se naopak využívání speciálních zobrazovacích technik typu periferní kvantitativní počítačové tomografie s vysokým rozlišením (HRpQCT) a technik magnetické rezonance, které umožní bližší zkoumání mikrostruktury a mikroarchitektury kostní tkáň.

V současnosti každý diagnostický postup vyžaduje změření hustoty kostního minerálu (BMD – bone mineral density). Měření musí být provedeno v oblasti bederní páteře a proximálního femuru; diagnostickým přístrojem je pouze tzv. celotělový denzitometr, tedy přístroj založený na dvouenergieové rentgenové absorpciometrii. Diagnostický závěr je založen na srovnání změřené kostní denzity s maximálním obsahem kostního minerálu u mladých zdravých žen. Odchylka od této hodnoty, vyjádřená v počtu standardních odchylek (deviací – SD) a označovaná jako T skóre je základním diagnostickým kritériem. Zdravé osoby mají T skóre vyšší než -1 (optimálně nulové). Hodnoty T skóre v pásmu od -1,0 do -2,5 jsou označovány jako osteopenie, hodnoty nižší než -2,5 jako osteoporóza. U dětí a mladistvých a u osob starších 70 let je vhodnějším diagnostickým kritériem hodnota Z skóre, která udává počet standardních odchylek od průměrné hodnoty osob stejného věku a pohlaví. Hodnota T skóre (resp. Z skóre ve vybraných věkových skupinách) je základním diagnostickým kritériem, nevypovídá však o dynamice procesu. Při současné přesnosti měření u přístrojů typu DXA je možno signifikantní změnu obsahu kostního minerálu detekovat obvykle nejdříve v ročních odstupech.

3) Laboratorní metody

a) Základní vyšetření, zahrnující především stanovení sérových koncentrací vápníku, fosforu, glukózy, albuminu a elektroforézy sérových bílkovin, kreatininu (s výpočtem glomerulární filtrace), orientační laboratorní vyšetření funkce jater a další individuálně potřebná vyšetření (další minerální látky, lipidy, TSH ad.)

b) Markery kostní přestavby, a to osteoresorpce a osteoformace. Jde o důležitá vyšetření ukazující aktivitu kostní přestavby, ale i účinek léčby případně compliance pacienta

- markery osteoresorpce (aktivity osteoklastů)

Osteoresorpce se nejvhodněji posuzuje podle vyšetření telopeptidů kolagenu, nejčastěji C-telopeptidu (CTx), někdy i N-telopeptidu (NTx). Některá pracoviště používají i posouzení aktivity kyselé fosfatázy v séru a jejího kostního izoenzymu (B-ACP), jako ukazatele enzymové aktivity osteoklastů.

- markery osteoformace (aktivity osteoblastů)

Klasickým ukazatelem je aktivita alkalické fosfatázy resp. jejího kostního izoenzymu (B-ALP) a stanovení sérové koncentrace osteokalcinu, nekolagenního proteinu, který je součástí kostní matrice. Dalším vhodným ukazatelem je stanovení koncentrace P1NP (N-terminální propeptid prokolagenu typu 1).

4. POSOUZENÍ RIZIKA ZLOMENIN

Na základě hodnocení BMD, markerů a rizikových faktorů je prokázáno:

- dvojnásobně zvýšené riziko zlomenin při úbytku BMD o jedno T skóre nebo jedno Z skóre a při abnormálně zvýšených markerech osteoresorpce
- trojnásobně zvýšené riziko v přítomnosti dvou silných rizikových faktorů
- čtyřnásobně zvýšení při T nebo Z- skóre větším než -2,5 a osteoporotické zlomenině v anamnéze
- vícenásobně zvýšení při kombinaci rizik

Světová osteoporotická organizace ve spolupráci s WHO vyvinula metodu zvanou FRAX, která by měla posoudit absolutní individuální riziko osteoporózy pacienta v příštích deseti letech. Tato metoda vychází ze základních klinických údajů a může být doplněna stanovením BMD; lze ji však použít i bez znalosti BMD. Metoda je volně dostupná na adrese <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Vkládanými (a posuzovanými) údaji jsou:

- základní klinické údaje: věk, pohlaví, hmotnost a výška pacienta
- hlavní rizikové faktory (ve smyslu přítomen/nepřítomen):

a) předchozí (osteoporotická) fraktura

b) fraktura proximálního femuru u rodičů

c) kouření, nadměrné požívání alkoholu

d) onemocnění revmatoidní artritidou

e) léčba glukokortikoidy

f) existence choroby či stavu, který může vyvolat sekundární osteoporózu (DM 1. typu, neléčená hypertyreóza, hypogonadismus, předčasná menopauza, malnutrice, malabsorpce, chronické jaterní onemocnění, osteogenesis imperfecta)

Do výpočetního nomogramu je možno vložit výsledek měření BMD, lze však pracovat i bez něj. Systém vyhodnotí riziko fraktury dané osoby v příštích deseti letech, a to jak riziko fraktury krčku femuru, tak riziko jakékoli závažné osteoporotické fraktury. Ve většině zemí, kde je metoda FRAX oficiálně akceptována, je jako hranice potřebného dalšího vyšetření a případné léčebné intervence používána hodnota 3% rizika fraktury proximálního femuru a/nebo 20% rizika jiné závažné fraktury. Česká republika je před dokončením databáze použitelná pro české pacienty (musí vycházet z lokálních demografických údajů).

5. PREVENCE OSTEOPORÓZY

U primární prevence je základem úprava životního stylu s dostatkem pohybu a přiměřená životospráva. V rámci životosprávy je nezbytné doporučení nekouřit, vhodné složení stravy se zaměřením na dostatek vápníku a vitamínu D a omezení příjmu alkoholu. V rámci životního stylu doporučit aktivity s dostatkem vhodného dlouhodobého pohybu jako je například pěší turistika apod. U indikovaných pacientů zvážit nasazení suplementace vitamínu D a vápníku. Vápník podávat v dávce, která spolu s obsahem vápníku v potravě zajistí příjem cca 1.500 mg Ca denně. Suplementace je vhodná především v odpoledních a podvečerních hodinách (lepší vstřebávání vápníku v noci) a rozložená do menších dávek. Při léčbě vápníkem je nutné kontrolovat kalciemii a kalciurii, a zvážit ostatní kontraindikace.

Vitamin D je potřeba podávat v dávkách nejméně 800 IU denně (až do 1.200 eventuálně 2.000 IU denně). Dávku lze kumulovat například do týdenní dávky či suplementovat kumulativně v delších časových intervalech, maximálně však tříměsíčních. Zvýšené opatrnosti je třeba u injekčních preparátů s vysokou dávkou vita-

minu, jakým je např. calciferol forte, který obsahuje 300 tis. IU vitamínu D₂, kde parenterální podání zvažujeme jen u prokázaného deficitu vitamínu D a to jednorázově. U osob nad 65 let a u osob s možnou poruchou hydroxylace je vhodné podávání aktivních forem vitamínu D, například alfakalcidolu. Pro kontrolu saturace je vhodné stanovení koncentrace 25-hydroxyvitamínu D v krevním séru, nezbytné je stanovení výchozí a kontrolní průběžné kalcieurie.

V rámci sekundární prevence se jedná především o časný záchyt onemocnění v rámci preventivních nebo jiných vyšetření na základě anamnézy a klinického stavu. Vždy je třeba zhodnotit klinický stav pacienta. Na jeho základě nebo vypočítaného individuálního absolutního rizika osteoporotické zlomeniny v příštích deseti letech metodou FRAX pak v případě pozitivního nálezu odeslat na specializované pracoviště ke změření BMD a stanovení/vyloučení diagnózy. Dále postupovat dle doporučení specialisty.

6. LÉČBA OSTEOPORÓZY

Cílem léčby je útlum kostní resorpce a podpora kostní tvorby, prevence pádů, zmenšení bolesti a zvětšení pohyblivosti.

6.1 SOUČASNÝ STAV TERAPIE

Základem terapeutických postupů osteoporózy je úprava životního stylu s dostatkem pohybu a přiměřená životospráva. Bez dostatku vápníku a vitamínu D nelze spoléhat na léčebný efekt prakticky žádné medikamentózní terapie a aktivní spoluúčast pacienta je nezbytná. Ve většině případů se neobejdeme bez další suplementace vápníku. Obvyklou terapeutickou dávkou je 500 až 1000 mg vápníku obvykle ve formě kalcium karbonátu užívaného po jídle. Vitamin D je naprosto nezbytnou součástí léčby a je třeba mít na paměti, že deficit tohoto hormonu-vitamínu je velmi častý, především u starší populace a v zimních měsících. Poslední údaje však poukazují na překvapivě nízkou saturaci vitamínem D i u mladých lidí. Lze soudit, že i v české populaci bude nedostatek vitamínu D velmi výrazný, především u osob vyšších věkových skupin, které jsou manifestací osteoporózy ohroženy nejvíce. U nich je doplňování vitamínu D naprostou nezbytností. S věkem pokračující snížená schopnost střevní sliznice resorbovat vitamin D ze stravy pak nedostatečný příjem tohoto hormonu ještě potencuje následným poklesem resorpce vápníku, hraniční hypokalcémií a vznikem mírné sekundární hyperparatyreózy s následně zvýšenou kostní resorpčí. PTH stimuluje renální 1-hydroxylázu, která zvyšuje konverzi 25-hydroxyvitamínu D₃ na 1,25-dihydroxyvitamin D₃, který následně stimuluje expresi genů ovlivňujících kalciovou homeostázu v cílových tkáních aktivací receptoru pro vitamin D. Možná je i terapie aktivní formou vitamínu D₃, alfakalcidolem, za sledování kalcieurie.

Důležitou složkou základní léčby je i pohybová aktivita, přiměřená stavu a věku pacienta. Mělo by jít o aktivní, aerobní cvičení, nezatěžující osový skelet prudkými nárazy či skoky. Vhodná je například rychlá chůze.

K základní terapii osteoporózy v současné době můžeme dnes počítat především antiresorpční léky, tedy léky, které tlumí vznik, dozrávání a aktivitu osteoklastů a zvyšují jejich apoptózu a léky osteoanabolické, které zvyšují novotvorbu kostní tkáně.

Poznámka představitelů SVL ČLS JEP:

V době vypracování tohoto doporučeného postupu není (přes úsilí SVL ČLS JEP, která s uvedeným stavem nesouhlasí) preskripce antiresorpčních, osteoanabolických preparátů a alfakalcidolu uvolněna pro všeobecné praktické lékaře. Zatím je možná jen spolupráce formou tzv. delegované preskripce, při trvalém sledování pacienta na specializovaném osteologickém pracovišti. O budoucím vývoji budete průběžně informováni.

6.2 ANTIRESORPČNÍ TERAPIE

1) Hormonální substituční terapie

Substituce estrogenů je logickým terapeutickým zásahem u postmenopauzální osteoporózy, jejímž hlavním důvodem je právě deficit tvorby estrogenních hormonů. Je nepochybně velmi účelnou prevencí vzniku a rozvoje osteoporózy a při dominujících menopauzálních příznacích i vhodnou léčbou. Kvalitních studií, které by vyhověly nárokům EBM, je málo, jistě i pro velmi rozsáhlé spektrum přípravků a malou compliance pacientek. Výsledky studie WHI zpochybnily bezpečnost této terapie, je však třeba objektivně konstatovat, že přípravky hodnocené touto studií se na českém trhu příliš nepoužívají a indikační kritéria v ČR se odlišují od vstupních do studie WHI. Dle EBM snižuje hormonální terapie relativní riziko fraktur obratlů na 0,66 (0,31-1,07) a non-vertebrálních fraktur na (0,71-1,08). Velký rozptyl hodnot podporuje výše uvedená fakta. Hormonální substituční (suplementační) terapie je dnes považována spíše za vhodnou prevenci vzniku osteoporózy nebo za doplněk její léčby; není uznávána jako plná a postačující léčba rozvinuté choroby.

2) Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)

Selektivní modulátory receptorů pro estrogény vyvíjejí pozitivní efekt na kostní tkáň (a na další metabolické procesy, především ovlivňující kardiovaskulární systém, lipidy a na tkáň prsu) při absenci negativních vlivů na děložní sliznici a další orgány. Zvyšují kostní denzitu tím, že inhibují osteoresorpci a pravděpodobně současně zlepšují kvalitu kosti, čímž lze vysvětlit jejich velmi dobrý efekt na snížení relativního rizika fraktur – 0,60 (0,50-0,70) pro páteř a 0,91 (0,79-1,06) pro non-vertebrální fraktury při přítomné předchozí vertebrální zlomenině. Vliv na osteoklasty je pravděpodobně zprostředkován cestou interleukinu-6 (IL-6) a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF α). Kontraindikací podávání SERM je tromboembolická nemoc (i v anamnéze).

3) Bisfosfonáty

Bisfosfonáty, chemické sloučeniny se základní strukturální vazbou blízkou fyziologickému pyrofosfátu, jsou v současné době nejpoužívanějšími a nejúčinnějšími anti-resorpčními léky. Relativní riziko vertebrálních fraktur po podání bisfosfonátů klesá na 0,52-0,64, relativní riziko pro non-vertebrální fraktury na 0,51-0,73. Původní údaje o inhibici aktivity osteoklastů a jejich následné apoptóze, vyvolané po vazbě bisfosfonátu na kostní minerál a adhezi osteoklastů, bylo nutno – pokud jde o mechanismus účinku – mnohonásobně rozšířit. Dnes je zřejmé, že také blokují dozrávání prekurzorů osteoklastů, jejich aktivaci i aktivitu a přežívání. Nitrobuněčně zasahují do intracelulární syntézy cholesterolu blokací farnesylpyrofosfátsyntázy s následnou poruchou prenylace proteinů a apoptózou osteoklastů. Zřejmě ale současně zlepšují i mikroarchitekturu kostní tkáně. Tato skupina léků zaznamenala velký rozvoj nejen ve smyslu spektra chemických typů (všechny v současnosti používané jsou tzv. aminobisfosfonáty s atomem dusíku v jednom z postranních řetězců molekuly), ale i ve formě a frekvenci aplikace. Původní denní perorální podání bylo nahrazeno perorální aplikací s týdenní či měsíční aplikací. Injekční formy umožňují obejít zažívací trakt (tedy místo nejčastějších nežádoucích vedlejších účinků) a mohou být aplikovány v kvartální či jednoroční frekvenci. Zdá se, že delší interval mezi podáním preparátu vede nejen k lepší compliance (a menší frekvenci nepříznivých účinků na GIT u perorálních přípravků), ale i k „fyziologičtějšímu“ zásahu do kostního metabolismu s umožněním částečné restaurace kostního obrátu v mezidobích aplikace léku. U ročního jednorázového podávání je před každou aplikací nezbytná kontrola sérového kreatininu, dodržení přiměřené hydratace a podávání infúze minimálně 15 minut. Zvýšené opatrnosti je třeba při současném užívání medikace, která může ovlivnit funkci ledvin.

V současné době byla publikována nejnovější studie prokazující 27% snížení úmrtnosti pacientů užívajících perorální bisfosfonáty ve srovnání s pacienty bez této léčby v 5leté studii u pacientů z domovů důchodců, která byla zaměřena na zlomeniny krčku a úmrtí pacientů.

4) Kalcitonin

Kalcitonin, v současné době prakticky výhradně rekombinantní kalcitonin, je klasickým lékem. Má výrazně pozitivní efekt na zvýšení kostní denzity a zvýšení kvality kosti. Výhodou je jeho nasální podávání a prakticky žádné nežádoucí účinky. Váže se na specifické receptory na povrchu osteoklastů a snižuje jejich aktivitu. Zvyšuje kostní denzitu především v páteřních obratlích a snižuje riziko fraktur. Podle studií charakteru EBM snižuje relativní riziko fraktur obratlů na 0,79 (0,62-1,00), u nonvertebrálních fraktur na 0,80 (0,59-1,09). Běžně akceptovanou dávkou je 200 U denně. Kalcitonin má mimo pozitivního efektu na kostní metabolismus též centrální analgetický efekt a je dnes používán obvykle jen ke krátkodobé terapii osteoporózy u stavů se zvýšenou bolestivostí či v období po fraktuře.

5) Denosumab

Denosumab je monoklonální protilátka, která blokuje mezibuněčnou komunikaci mezi osteoblasty a osteoklasty. Osteoblasty (i některé jiné buňky) produkují RANKL (Ligand Receptor-Aktivátor Nukleárního Faktoru κ B), který po navázání na receptor (RANK) na povrchu osteoklastů spustí signální kaskádu a transkripci signálu s následnou expresí genů umožňujících diferenciaci, dozrávání a funkci osteoklastů. Denosumab v mezibuněčném prostoru vyváže RANKL a zabrání tak aktivaci systému osteoklastů a tedy i kostní resorpci. Denosumab se aplikuje v dávce 60 mg (v 1 ml roztoku) podkožně jednou za 6 měsíců a je indikován jak u postmenopauzální osteoporózy, tak u mužů s androgen-deprivační terapií či u žen s aplikací inhibitorů aromatasy. Léčba denosumabem snižuje riziko obratlových zlomenin o 68 % (po třech letech) a riziko fraktury v oblasti kyčle o 40 %. Vzhledem k tomu, že lék je indikován při kontraindikaci ostatních anti-resorpčních léků vč. intravenózních bisfosfonátů a prokazují nejvyšší snížení kostní resorpce, je vhodné ponechat sledování i léčbu na osteologických pracovištích. Otázkou zůstává, stejně jako u jednoráčného podávání bisfosfonátů compliance pacienta k průběžné suplementaci vápníku a vitamínu D.

6.3 ZDOKONALENÍ DOSAVADNÍCH LÉČEBNÝCH PROSTŘEDKŮ A POSTUPŮ

Všechny typy terapeutických agens prožívají kontinuální vývoj. V hormonální terapii lze pozorovat trend k nízkodávkovým režimům estrogenů a hledání možnosti nejmenších negativních účinků a zvýšení compliance.

Selektivní modulátory estrogenních receptorů: rozsah přípravků se jistě v dohledné době zvýší a mimo dostupného a velmi účinného raloxifenu se asi objeví i další, poněkud účinnější přípravky.

U bisfosfonátů pokračuje nejen hledání účinnější „molekuly“, která by opět posunula terapeutický efekt, ale i vhodnějších dávkovacích cest a schémat. Změna dávkovacího schématu z každodenní aplikace na týdenní formu snížila nežádoucí účinky, zlepšila účinnost léčby a zvýšila compliance pacientů. Vzhledem k tomu, že střevní absorpce bisfosfonátů při perorálním podání je menší než 1 % podané dávky a že většina nežádoucích účinků u denní léčby byla spojena s poškozením GIT, hledaly se možnosti parenterálního podání. Ibandronát či zoledronát poskytují možnost podávání v delších časových intervalech, a to i u pacientů nesnášejících perorální formu.

6.4 OSTEOANABOLICKÁ TERAPIE

V současné době jsou k dispozici dva přípravky s osteoanabolickým efektem a dále výjimečně používaná léčba anaboliky.

1) Stroncium ranelát

Je dlouhodobě známo, že stroncium ovlivňuje kostní buňky a metabolismus kostní tkáně in vitro i in vivo. Nízké dávky stroncia inhibují kostní resorpci a stimulují kostní tvorbu. Sloučenina stroncia (2 atomy stabilního stroncia) s kyselinou ranelovou stimuluje replikaci osteoblastů a současně inhibuje diferenciaci a resorpční aktivitu osteoklastů. Je proto označován jako první lék s tzv. duálním účinkem na kostní metabolismus. Po perorálním podání léku se vstřebá asi 25 % podaného množství stroncia, které se distribuuje především do kostní tkáně. Tam se sice jen minimálně inkorporuje do krystalické mřížky hydroxyapatitu, přesto však mají nové krystaly pravidelnější strukturu a novotvořená kost je pevnější. In vitro působí Sr-ranelát jako agonista kalcium-sensing receptoru. V rámci duálního efektu zvyšuje replikaci pre-osteoblastů i syntézu kolagenu a současně tlumí aktivitu osteoklastů i jejich diferenciaci. Netlumí přitom kostní mineralizaci. Tento efekt v důsledcích vede ke zvýšení kostní hmoty, zlepšení kostní mikroarchitektury i pevnosti kosti a snížení rizika fraktur. Část pozorovaného nárůstu BMD je způsobena zadržením rentgenového záření stronciem, které je zpočátku lokalizováno na povrchu krystalů hydroxyapatitu a později substituuje atomy vápníku v mřížce.

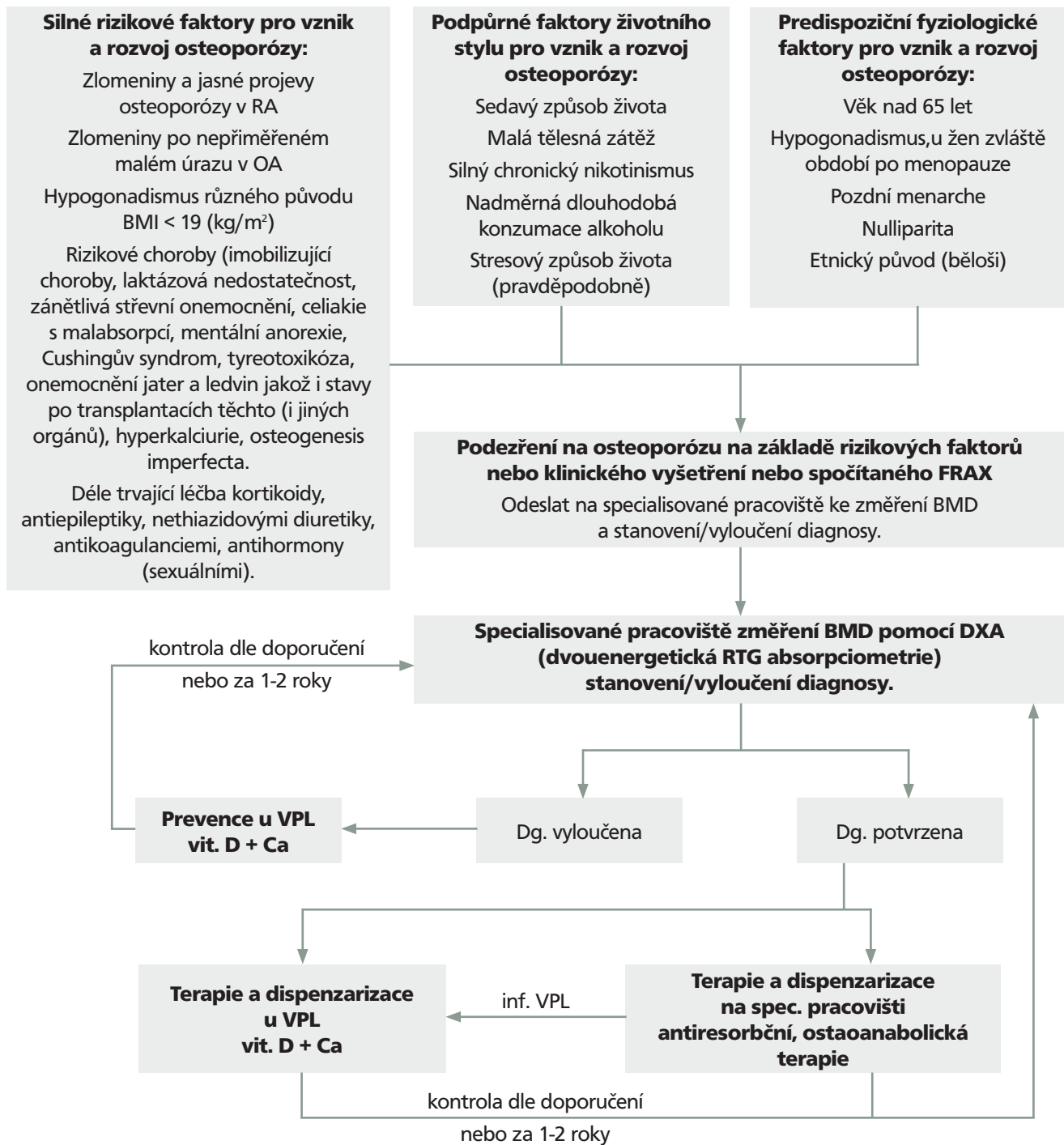
2) Deriváty parathormonu

Parathormon může mít za určitých podmínek anabolický účinek na kost. Zatímco fyziologická kontinuální produkce parathormonu příštítnými tělísky svým komplexním působením zvyšuje kostní resorpci, diskontinuální aplikace malých dávek analog lidského parathormonu, respektive části jeho molekuly, podávaná v jednodenní injekční aplikaci, zvyšuje kostní minerální denzitu. Velká, placebem kontrolovaná studie, prokázala vzestup kostní denzity v bederní páteři (v závislosti na dávce) během 21 měsíců o 9,7-13,7 %, signifikantní vzestup byl prokázán i v proximálním femuru (2,8-5,1 %). Denní podávání 1-34 N-terminálního fragmentu i kompletní molekuly rekombinantního parathormonu 1-84, má prokazatelné anabolické účinky na kostní tkáň. Nevýhodou přípravku je vysoká cena a nutnost denního parenterálního podávání. Jeho potenciální účinek je však vysoký a je prozatím vyhrazen pro léčbu pacientů, nereagujících na běžnou antiresorpční terapii (signifikantní pokles BMD při terapii, fraktury při terapii) a na limitovanou dobu (maximálně 18-24 měsíců) a je vázán na souhlas centrální indikační komise. Po skončení terapie deriváty parathormonu je nutno v léčbě pokračovat jiným přípravkem, obvykle antiresorpčně působícím bisfosfonátem.

3) Superanabolon má své místo především v terapii senilní osteoporózy. Jeho užití je však poměrně vzácné a vždy krátkodobé a především u mužů spojené s nutností posouzení rizika nežádoucích účinků, zvláště karcinomu prostaty.

Léčba osteoporózy u pacienta či pacientky je vždy nasazena na specializovaném pracovišti a teprve s nastavenou léčbou přechází nemocný k praktickému lékaři.

7. ZÁKLADNÍ SCHÉMA POSTUPU V ORDINACI VPL U OSTEOPORÓZY



8. LITERATURA

1. Albright F., Reifstein E. C. *The parathyroid glands and metabolic bone disease*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1948.
2. Blahoš, J. *Osteoporóza*, 1. vydání, Praha, Galén, 1995, 172 s.
3. Blahoš, J., Palička, V., Býma, S.: *Osteoporóza, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*, Praha, CDP-PL, 2006, 6s.
4. Broulík, P. *Osteoporóza*, 1. Vydání, Praha: Maxdorf, 1999,172 s.
5. Hrba, J. *Diagnostika a terapie osteoporózy*. In Pavelka, K. a kol.: *Pokroky v revmatologii*. Alter Praha, 1996, s. 25 - 37
6. Kocián, J. *Osteoporóza a osteomalacie*. Triton, 1995
7. Palička, V. *Návrh koncepce osteologických center a osteologických pracovišť*. *Osteologický Bull.* 1996, 1.p 62 – 64
8. Raisz, L. G.: *Soceening for osteoporosis*. *NEJM*, 2005, 353, 164 - 217
9. Spůstová, V. a spol. *Osteoporóza*. Bratislava, SAP 1998
10. Štěpán, J. *Osteoporóza v praxi*, 1. Vydání, Praha, Triton, 1997, 156 s.
11. Štěpán, J., Bayer, M., Blahoš, J., Broulík, P., Doleček, R., Donát, J., Havelka, S., Kasalický, P., Kocián, J., Kutílek, Š., Palička, V., Trnavský, K., Wilczek, H.: *Návrh systému péče o nemocné osteoporózou*, *Osteol. Bull.* 1996, 1: 35-39
12. Vyskočil, V.: *Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu*. Praha, Galén, 2010
13. Wilczek, H.: *Sedmdesát let a tři éry vitamínu D*. *Čas. Lék. čes.* 1994, 133, p. 558 – 561

POZNÁMKY

POZNÁMKY

Tisk podpořen společností



TEVA PHARMACEUTICALS CR, s.r.o.

Doporučený postup byl vytvořen s podporou Nadačního fondu Praktik

NADAČNÍ FOND
PRAKTIK

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN: 978-80-86998-44-2

ISBN 978-80-86998-44-2



© 2011, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP