

# Osteoporóza – 2. část Farmakoterapie

**Petra Matalová**

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Terapie osteoporózy je různorodá, nicméně jejím základem je kromě fyzické aktivity dostatečný přísun vápníku potravou a syntéza vitaminu D v pokožce po ozáření sluncem. Pokud množství těchto nutrientů není v potravě dostatečné, musí se suplementovat medikamentózně. Druhou nejčastější léčebnou modalitou je léčba antiresorpční, zahrnující zejména bisfosfonáty, dále pak léčba osteoanabolická. Nověji je k dispozici i léčba biologická. Terapie by měla být dlouhodobá a je nutná adherence a motivace pacienta k léčbě.

**Klíčová slova:** osteoporóza, léčba, kalcium, vitamin D, bisfosfonáty, denosumab.

## Osteoporosis – 2<sup>nd</sup> part, pharmacotherapy

Therapies of osteoporosis can be varied. Delivery of sufficient levels of calcium, synthesis of vitamin D in the skin and physical activity are the most successful. When these nutrients are lacking, they need to be artificially added via use of medicaments. The second most common method of therapy incorporates mainly bisphosphonates. Osteoanabolic therapy is also used. There is a possibility of targeted therapy as well. The use of therapy has to be long. In these cases of prolonged therapies and often asymptomatic diseases, the most important factor is the patient's compliance and adherence.

**Key words:** osteoporosis, treatment, calcium, vitamin D, bisphosphonates, denosumab.

## Úvod

Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu, které je charakterizováno sníženou mechanickou odolností kosti. Vyznačuje se úbytkem normálně mineralizované kostní hmoty s poškozením mikroarchitektury kostní tkáně, což vede ke zvýšení křehkosti kostí a k náchylnosti ke zlomeninám (1).

Následující text navazuje na článek týkající se etiopatogeneze, rizikových faktorů a diagnostiky osteoporózy, který zájemci o danou problematiku naleznou v e-verzi tohoto čísla.

**Cílem terapie osteoporózy je zástava úbytku a poklesu kvality kostní tkáně, případně její obnova.**

Podle toho se také usuzuje na účinnost léčby. Měření kostní denzity je pouze nepřímým důkazem, a navíc má smysl až po roce terapie.

Časnějším ukazatelem účinnosti léčby je změna koncentrace markerů kostního obratu, která je měřitelná už po cca 3–6 měsících (2).

## Vápník

Vápník je základní stavební jednotkou kostního minerálu a jeho příjem by měl být kolem **1 000 mg/den**. U osob nad 65 let s osteoporózou se doporučují dávky až 1 500 mg na den. Účinnost absorpce vápníku je nejvyšší u dětí a postupně klesá s věkem. V běžné potravě zkonzumované za den bývá kolem 500–800 mg vápníku.

Suplementace 500 mg vápníku denně (**ve formě uhličitanu, citrátu nebo malonátu**) se zdá být vhodným a bezpečným opatřením, zvláště je-li spojena se současnou aplikací vitaminu D. Dostupnost z potravin je různá. Z mléčných produktů je dostupnost vápníku zhruba třetinová.

Naopak z některých druhů zeleniny může být jen pětiprocentní. Dobrým zdrojem vápníku jsou sýry, semena, ořechy a mák (3). Zde je na místě podotknout, že různé literární zdroje uvádějí řádově odlišné hodnoty obsahu vápníku v potravinách.

Vstřebávání vápníku snižují bisfosfonáty a fluorida, doxycyklin a magnesium laktát, které se nemají dávat současně s vápníkem z důvodu tvorby nevstřebatelných komplexů ve střevě. Vstřebávání vápníku naopak zvyšuje laktóza v mléce. To může být problémem u osob, zvláště mužů, kteří se zvyšujícím se věkem stále méně tolerují laktózu. Stavby po resekcích žaludku a tenkého střeva, zánětlivá onemocnění střeva, jako Crohnova choroba a ulcerózní kolitida, také snižují dostupnost vápníku (4).

Dostupnost vápníku může být snížena pojitím zeleniny obsahující šťavelany (rebarbora, špenát, mangold) a pitím kávy (5). Vstřebávání

vápníku dále snižují fosfáty (kolové nápoje), produkty z otrub, kukuřice, ovsy a vláknina. Vstřebávání vápníku oproti tomu zlepšuje dostatek HCl v žaludku, **dostatečná saturace organismu vitaminem D**, laktóza v potravě a správný poměr vápníku/fosforu ve stravě. Vitamin D a vápník je v prevenci a léčbě ideální podávat současně. Tab. 2. shrnuje množství vápníku a vitaminu D ve vybraných potravinách.

Uhličitan vápenatý je přítomen ve všech registrovaných přípravcích určených k suplementaci vápníkem. Je to látka ve vodě nerozpustná a je vstřebávána pouze z kyselého prostředí žaludku. Uhličitan vápenatý je zde konvertován na chlorid vápenatý. Po perorální aplikaci uhličitanu vápenatého se u normálních pacientů resorbuje 22–24 % podané dávky, u pacientů s achlorhydrií pouze 4 %. Vzhledem k velkému počtu pacientů užívajících inhibitory protonové pumpy, který vede k razantnímu snížení sekrece kyseliny chlorovodíkové, se suplementace vápníkem ve formě uhličitanu může stát neefektivní.

Jako alternativu lze použít citronan vápenatý, který, ač není lékopisný, je uveden ve vyhlášce 85/2008 Sb. (Vyhláška o stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků). V České republice je dostupný pro magistraliter přípravu. I když vstřebatelnost je mírně nižší než v případě uhličitanu, není ovlivněna pH žaludku (6). U pacientů se sníženou sekrecí kyseliny chlorovodíkové vede podávání citrátu k vyšší biologické dostupnosti (7).

## Vitamin D

Vitamin D3 (cholecalciferol) je tvořen v kůži z prekursoru 7-dehydrocholesterolu působením UVB záření o vlnových délkách 290–315 nm. Druhou možností je jeho exogenní příjem (mléko, rybí tuk, vaječný žloutek). Pro dostatečnou endogenní syntézu je **potřebná denní expozice slunci (bez UV filtru) na paže a obličej po dobu 5–10 minut (33)**. To může být problém pro pacienty trvale upoutané na lůžko, navíc s minimem pohybu.

Cholecalciferol je z místa vzniku nejprve transportován do jater, kde probíhá hydroxylace v poloze 25. Výsledný produkt se nazývá kalcidiol (25-hydroxycholecalciferol), který představuje hlavní zásobní formu vitaminu D v organismu. Má diagnostický význam. Druhá hydroxylace na poloze 1 v ledvinách a lokálně v buňkách řady různých tkání umožní vznik biologicky aktivní formy, kalcitriolu (1,25-di-

**Tab. 1.** Množství vápníku v potravinách (Zpracováno podle: Ústav zemědělské ekonomiky a informací, dostupné online 22. 2. 2018)

| Potravina (100 g)     | Obsah vápníku (mg) | Obsah vitaminu D (IU) |
|-----------------------|--------------------|-----------------------|
| Eidam 30%             | 952                | 7,2                   |
| Hermelín              | 389                | 9,2                   |
| Tvaroh tučný          | 105                | 6,4                   |
| Jogurt bílý plnotučný | 178                | 4                     |
| Máslo                 | 22                 | 29,2                  |
| Losos                 | 2,51               | 240                   |
| Mléko plnotučné       | 124                | 4                     |

**Tab. 2.** Přípravky s obsahem vápníku, kombinace s vitaminem D a/nebo jinými léčivy (ATC A12AX)

| Název přípravku                                                | Obsah vápníku/vitaminu D                          | Poznámka      |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------|
| <b>Biomin H por. plv. 30 × 3 g</b>                             | Vápník 1100 mg, hořčík 15 mg, fosforečnany 1,8 mg | Hradí nemocný |
| <b>Biomin H por. plv. 60 × 3 g sáčky</b>                       | Vápník 1100 mg, hořčík 15 mg, fosforečnany 1,8 mg |               |
| <b>Calcichew D3 tbl. mnd. 20</b>                               | 500 mg/200 IU                                     | Hradí nemocný |
| <b>Calcichew D3 tbl. mnd. 60</b>                               | 500 mg/200 IU                                     | Hradí nemocný |
| <b>Calcichew D3 Jahoda 500 mg/400 IU tbl. mnd. 60</b>          | 500 mg/400 IU                                     |               |
| <b>Calcichew D3 Lemon 400 IU tbl. mnd. 60</b>                  | 400 mg/400 IU                                     |               |
| <b>Calcichew D3 Lemon 800 IU tbl. mnd. 60</b>                  | 1000 mg/800 IU                                    |               |
| <b>Calcium cholecalciferol Béres 600 mg/400 IU tbl. 60</b>     | 600 mg/400 IU                                     |               |
| <b>Calcium/Vitamin D3 Meda 500 mg/800 IU por. tbl. mnd. 30</b> | 500 mg/800 IU                                     |               |
| <b>Calcium/Vitamin D3 Sandoz 1000 mg/880 IU tbl. mnd. 90</b>   | 1000 mg/880 IU                                    |               |
| <b>Caltrate 600 mg/400 IU D3 por. tbl. flm. 90</b>             | 600 mg/400 IU                                     |               |
| <b>Caltrate Plus por. tbl. flm. 30</b>                         | 600 mg/200 IU + jiné prvky                        | Hradí nemocný |
| <b>Caltrate Plus por. tbl. flm. 90</b>                         | 600 mg/200 IU + jiné prvky                        | Hradí nemocný |
| <b>Kombi-Kalz 1000/880 por. gra. sol. scc. 30</b>              | 1000 mg/880 IU                                    | Hradí nemocný |

**Tab. 3.** Přípravky s obsahem vápníku (A12AA03 – calcium carbonicum)

| Název přípravku                                                  | Obsah vápníku (mg) | Poznámka      |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------|
| <b>Calcii Carbonici 0,5 tbl. MVM por. tbl. nob. 1000 × 0,5 g</b> | 500 mg             | Hradí nemocný |
| <b>Calcii Carbonici 0,5 tbl. MVM por. tbl. nob. 50 × 0,5 g</b>   | 500 mg             | Hradí nemocný |
| <b>Calcii Carbonici 0,5 tbl. mvm por. tbl. nob. 100 × 0,5 g</b>  | 500 mg             | Hradí nemocný |
| <b>Calcium 500 mg Pharmavit por. tbl. eff. 20 × 500 mg</b>       | 500 mg             | Hradí nemocný |
| <b>Maxi-Kalz 1000 tbl. eff. 10 × 1 000 mg</b>                    | 1000 mg            | Hradí nemocný |
| <b>Maxi-Kalz 500 mg tbl. eff. 20</b>                             | 1000 mg            | Hradí nemocný |

hydroxycholecalciferol). Následně je transportován do ledvin a tam je hydroxylován v poloze 1 na 1,25 dihydroxycholecalciferol, což je biologicky aktivní forma. Mechanismus účinku spočívá v aktivaci buněčné transkripce po vazbě na jaderný receptor. Jedním z jeho mnoha biologických účinků je aktivace tvorby

calcium-binding proteinu v enterocytech, což má za následek vychytávání iontů vápníku. Při **nedostatečné expozici slunečnímu záření či příjmu potravou se doporučuje suplementace dávkou cholecalciferolu zhruba 400–800 IU, což odpovídá cca 1–2 kapkám p. o. Vigantolu**. Je možné i užívání jednou týdně, dávkou cca 15–20

| Název přípravku                            | Obsah vitamínu D                         | Poznámka      |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------|
| Vigantol por.gtt.sol. 1 × 10 ml            | 20 000 IU v 1 ml<br>tj. 500 IU v 1 kapce |               |
| Vitamin D3 Axonia<br>1 000 IU tbl. flm. 30 |                                          | Hradí nemocný |
| Vitamin D3 Axonia<br>30 000 IU tbl. flm. 1 |                                          | Hradí nemocný |

[illegible]

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 (14).

## Hormonální léčba

Estrogenní léčba osteoporózy je indikována u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými léčivými přípravky určenými pro prevenci osteoporózy. Čistě estrogenní přípravky 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 vzniku venózní tromboembolie.

Další možností léčby je tibolon, který je metabolizován na produkty s estrogenní a gestagenní

aktivitou. Ve studii LIFT s postmenopauzálními ženami 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. Tibolon proto nemůže být doporučován pro léčbu osteoporózy starších postmenopauzálních žen. Někdy bývá předepisován mladším ženám po ovarektomii (15).

## SERM (selektivní modulátory estrogenových receptorů)

### Raloxifen

Jako selektivní modulátor estrogenových receptorů (SERM) má raloxifen selektivní agonistické nebo antagonistické účinky v tkáních citlivých na působení estrogenů. Působí jako agonista na kostní tkáň, zvyšuje proliferaci osteoblastů a zvyšuje jejich životnost (16). Raloxifen je lékem 2. volby při intoleranci bisfosfonátů, nicméně v současnosti není v ČR dostupný.

## Denosumab

Denosumab patří mezi inhibitory kostní resorpce a je svým složením lidskou monoklonální protilátkou typu IgG. Vyznačuje se unikátním mechanismem účinku založeným na cílené blokádě RANK ligandu, který je klíčovým cytokinem pro stimulaci osteoklastické kostní resorpce. Je indikován v léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin proximálního femuru. Dále je indikován k léčbě úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je zvýšené riziko vzniku zlomenin. Jeho indikace je omezena na případy prokázané neúčinnosti, kontraindikace nebo nesnášenlivosti jiných antiresorpčních léčiv (např. perorální nebo intravenózní bisfosfonáty, stroncium ranelát nebo raloxifen) nebo při projevech závažných nežádoucích účinků této léčby. Doporučená dávka je 60 mg. Přípravek se podává jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců (17).

Denosumab je v klinické praxi velmi dobře odzkoušené a účinné léčivo. Účinnost denosumabu na redukci rizika zlomenin ve srovnání

s placebem byla potvrzena výsledky rozsáhlé studie známé pod akronymem FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months). Po 36 měsících hodnocení byly dosaženy tyto výsledky: Léčba denosumabem vedla u nemocných s postmenopauzální osteoporózou k poklesu relativního rizika vzniku nové vertebrální fraktury o 68 % a riziko vzniku zlomeniny kyčle bylo sníženo o 40 %. Riziko jakékoliv osteoporotické nevertebrální zlomeniny bylo sníženo o 20 % (18).

## Osteoanabolická léčba

### Teriparatid

Léčba teriparatidem je při vysokém riziku fraktur účinným medikamentózním opatřením. V terapii je dostupný rekombinantní N-terminální fragment 1–34 lidského parathormonu. Na trhu je ve formě předplněného pera, jednotlivá dávka je 20 mikrogramů, podává se jednou denně podkožně. Léčba je vzhledem k riziku výskytu osteosarkomu (prokázána zatím jen u potkanů) omezena na dobu maximálně 24 měsíců a nemá být v průběhu života pacienta opakována. Mechanismus účinku zahrnuje stimulaci kostní novotvorby a aktivaci kostní remodelace. Jak vyplývá z fyziologické podstaty působení parathormonu v organismu, je-li podáván kontinuálně, je stimulována kostní resorpce. Při intermitentním podávání po dobu maximálně 24 měsíců však převažuje kostní novotvorba (naopak při soustavné expozici parathormonem je popisována sekundární osteoporóza). Dalším účinkem je zvýšení střevní absorpce vápníku a zvýšení tubulární reabsorpce kalcia. Použití teriparatidu je vyhrazeno osteologickým centřům na základě smlouvy se zdravotní pojišťovnou (vykazovací limit S). Léčba je dobře tolerována, mezi nežádoucí účinky patří např. přechodná hypotenze nebo tachykardie, hyperkalcemie a hyperkalciurie. Obecně se nedoporučuje podávání těchto přípravků pacientům s anamnézou nefrolitiázy či s perzistentní hyperkalciurií (19).

Klinická účinnost byla ověřena v mnoha studiích, z nichž největší, FPT (Fracture Prevention Trial), prokázala snížení rizika fraktur obratlů o 65 %, klinicky prokázaných fraktur obratlů o 90 % a snížení neobratlových zlomenin o 35 % (20). Při terapii osteoporózy indukované kortikoidy se prokázala vyšší účinnost teriparatidu v porovnání s antiresorpční léčbou (21).

## Léky ve stadiu klinických zkoušek nebo dosud v ČR neschválené

### Abaloparatid

Abaloparatid je druhým z rekombinantních analogů (1–34) PTH. Je agonistou PTH1 receptoru. FDA jeho použití schválila v dubnu roku 2017. Ve třetí fázi klinických zkoušek (studie ACTIVE) redukoval incidenci nových obratlových zlomenin o 86 % během 18 měsíců. Riziko nonvertebrálních zlomenin bylo redukováno o 43 %. Vykazuje nižší riziko hyperkalcemie než teriparatid. Podává se jednou denně podkožní injekcí v dávce 80 mikrogramů (22).

### Romosozumab (AMG 785)

Je monoklonální protilátkou proti sklerostinu, nyní ve III. fázi klinického zkoušení. Podává se subkutánně v dávce 210 mg jednou za měsíc. Jeho blokováním, coby negativního regulátoru kostní tvorby produkovaného osteofyty, se zvyšuje proces osteoformace a naopak snižuje osteoresorpci. Studie ARCH, do které bylo zařazeno 4093 pacientek po dobu 24 měsíců, prokázala snížení rizika obratlových fraktur oproti skupině léčené alendronátem. Riziko fraktur femuru bylo sníženo o 38 %. Riziko ostatních fraktur bylo sníženo o 19 %. Kardiovaskulární nežádoucí účinky byly mírně zvýšené u skupiny s romosozumabem oproti skupině léčené alendronátem (2,5 % vs. 1,9 %) (23).

Nedávno publikovaná metaanalýza dat z dosud provedených klinických studií ukázala, že romosozumab je nejen výborným jazykolamem, ale též signifikantně snižuje riziko obratlových, femorálních a ostatních typů fraktur. Nevykazuje vyšší riziko nežádoucích účinků ve srovnání s ostatními typy terapie (24).

### Sarakatinib (AZD0530)

Patří do skupiny inhibitorů tyrosin kináz. Cílem jeho účinku je Src kináza. Tento enzym je důležitý pro funkci osteoklastů. Hraje roli v signalizačních cestách odpovědných za přežití, motilitu a aktivaci osteoklastů ligandy RANK. Prozatím proběhla studie fáze I, zahrnující 59 zdravých mužů a měla za cíl zkoumat kostní obrat. Během studie se nevyskytly žádné nežádoucí účinky. Podle výsledků inhibice Src kinázy inhibuje sarakatinib osteoklasty indukovanou osteolýzu (25).

## Compliance s léčbou osteoporózy

Řada pacientů, u kterých indikujeme terapii osteoporózy substitucí vápníku a vitamínu D, vykazuje špatnou adherenci k léčbě. Příčiny špatné compliance jsou pestré, někteří z pacientů nechápu léčebné cíle, jiní na léčbu osteoporózy zapoínají. Z těchto důvodů má velký význam edukace nemocných, tištěné informační materiály nebo pravidelný kontakt s nemocným. Compliance s léčbou také zvyšují některé léčebné režimy, které posilují cyklické podání léčiv spojené s návštěvou zdravotnického zařízení (i. v. formy bisfosfonátů, s. c. podání denosumabu) za předpokladu, že se pacient do zařízení skutečně dostaví. Pacienti také často přerušují léčbu, pokud se objeví její nežádoucí efekt. Z těchto důvodů je potřebný pravidelný kontakt s lékařem či zdravotnickým pracovníkem, který je schopný poskytnout adekvátní informaci a reagovat na konkrétní situaci (26).

## Délka terapie osteoporózy

Zatímco doba terapie deriváty parathormonu je daná (18–24 měsíců), ohledně dlouhodobé terapie ostatními přípravky stále panuje řada otázníků. Údaje prokazující účinnost většiny léků v prevenci zlomeniny pokrývají období 2–5 let. Z hlediska délky trvání vlivu léčiva na kost lze léčiva rozdělit do dvou skupin. Po ukončení léčby hormonální substitucí, selektivními modulátory estrogenních receptorů, denosumabem či teriparatidem dochází poměrně rychle k návratu kostního obratu do původního stavu a poměrně rychle se také snižuje kostní denzita. Druhou skupinu představují bisfosfonáty, v jejichž případě je efekt na kostní metabolismus dlouhodobě detekovatelný i po jejich vysazení. Nejsilněji a nejdéle přetrvává efekt alendronátu a kyseliny zoledronové. Má to své výhody i nevýhody. Riziko zlomenin zůstává v průběhu prvního roku po vysazení alendronátu či zoledronátu snížené, a to zejména u vysoce compliantních pacientek a těch, které dosáhly „osteopenického“ T skóre (nad -2,5 SD), což umožňuje zvážení „bisfosfonátových prázdnin“ u tohoto typu nemocných (27).

Na druhou stranu představuje dlouhodobá perzistence léčiva v organismu riziko nežádoucích účinků (v případě bisfosfonátů riziko osteonekrotózy čelisti či atypických fraktur femuru). U řady přípravků existují data o účinném a bezpečném dlouhodobém podávání, i když díky logickému chybění placebové skupiny v otevřených exten-

zích registračních studií chybí přímá komparativní data. Dlouhodobá terapie či naopak ukončení či přerušení léčby má být zvažováno individuálně na konci 3–5leté periody úvodní léčby po posouzení všech případných rizik či prospěchu (28, 29).

## Bezpečnost antiporotické terapie

Hlavním problémem substituční hormonální terapie je zvýšené riziko karcinomu prsu, riziko tromboembolické choroby (TEN) a kardiovaskulárních komplikací. Rovněž terapie raloxifenem zvyšuje riziko TEN. U bisfosfonátů panují kontroverze ohledně jejich dlouhodobého podávání paradoxně zejména z pohledu kostní bezpečnosti. Je popisována zvýšená incidence atypických fraktur femuru. Toto riziko je však velmi malé. V metaanalýze studií zabývajících se touto problematikou bylo relativní riziko atypické fraktury u nemocných léčených bisfosfonáty 1,7. Prospěch z terapie

bisfosfonáty z pohledu zabránění fraktur výsoce převyšuje případné riziko atypické zlomeniny (30).

Další oblastí je pak riziko osteonekrózy čelisti referované zejména u nemocných léčených intravenózními formami bisfosfonátů, a to zejména v onkologii. Epidemiologická data více než 31 000 osteoporotických žen poukazují na incidenci osteonekrózy čelisti 0,15/1000 paciento-roků v populaci, která není léčena bisfosfonáty, u bisfosfonátů je to pak 0,26/1000 (31). V prevenci se doporučuje důsledná sanace chrupu postmenopauzálních žen před zahájením terapie bisfosfonáty. Doporučení ADA (American Dental Association) jasně deklaruje, že benefit terapie bisfosfonáty výrazně převyšuje její případné dentální riziko. Doporučuje pravidelné kontroly a hygienu dutiny ústní. Rovněž konstatuje, že nejsou k dispozici data o vlivu krátkodobého přerušení léčby na snížení rizika.

Osteonekróza čelisti je popisována také v souvislosti s léčbou jiným silným antiresorpč-

ním léčivem denosumabem, a to podobně jako v případě bisfosfonátů v souvislosti s invazivním stomatologickým zákrokem. U pacientek užívajících denosumab je rovněž častější výskyt infekcí podkoží včetně erysipelu a některé studie ukazovaly mírně vyšší výskyt všech infekcí, byť tyto případy nedosahovaly statistické významnosti (32).

## Závěr

Indikace léčebné intervence u osteoporózy by se měla odvíjet od určení absolutního rizika zlomenin, které bere v potaz vyhodnocení vybraných rizikových faktorů i kostní denzity. Dále je potřeba při volbě přípravku zohlednit skeletární i extraskelotární účinky léčiva u konkrétního pacienta z pohledu jeho komorbidit, špatné tolerance léčiv či dalších rizikových faktorů.

*Podpořeno IGA\_LF\_2018\_011*

## LITERATURA

1. Marek J a kolektiv autorů. Farmakoterapie vnitřních nemocí. Grada, 2010, s 417–425.
2. Růžicková O. Možnosti léčby osteoporózy. Interní Med. 2017; 19 (5): 237–345.
3. Dostupné z: [www.nutridatabase.cz](http://www.nutridatabase.cz), Ústav zemědělské ekonomiky a informací, online dne 17. 2. 2018
4. Fojtík P, Urban O, Falt P, Novosad P. Výživa a sekundární osteoporóza. Interní Med. 2009; 11(12): 561–568.
5. Kasper H. Výživa v medicíně a dietetika: Překlad 11. vydání, Praha: Grada 2015: 65 s.
6. Wang H, Bua P, Capodice J. A comparative study of calcium absorption following a single serving administration of calcium carbonate powder versus calcium citrate tablets in healthy premenopausal women. Food Nutr Res. 2014; 58.
7. Afshan S, Farah Musa AR et al. Persisting Hypocalcemia After Surgical Parathyroidectomy: The Differential Effectiveness of Calcium Citrate Versus Calcium Carbonate With Acid Suppression. Am J Med Sci. 2017; 353(1): 82–86.
8. Bretšnajdrová M, Terrichová M, Závodný P. Kalcium a vitamin D u seniorů. Med. praxi 2011; 8(4): 163–166.
9. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harperova biochemie. Nakladatelství a vydavatelství H & H, Praha, 2002 s. 544–547.
10. Vyskočil V. Antiresorpční léčiva v terapii osteoporózy a v redukci relativního rizika zlomenin. Remedia 2006; 16(4): 332–338.
11. Epstein S, Zaidi M. Biological properties and mechanism of action of ibandronate: application to the treatment of osteoporosis. Bone. 2005; 37(4): 433–440.
12. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5(11): 898–907.
13. Gennari L, Bilezikian JP. New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men. Expert Opin Pharmacother. 2018; 19(3): 253–264.
14. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006; 296(24): 2927–2938.
15. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008; 359: 697–708.
16. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice N Engl J Med. 2003; 348(7): 618–629.
17. Skácelová S. Denosumab. Remedia 2011; 21: 230–237.
18. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756–765.
19. Broulík P. Dvojí účinek parathormonu na kostní tkáň. Interní Med. 2008; 10 (5): 224–226.
20. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001; 344(19): 1434–1441.
21. Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med. 2007; 357(20): 2028–2039.
22. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2006; 16;316(7): 722–733.
23. Saag KG, Petersen J, Brandt ML et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2017; 377: 1417–1427.
24. Liu Y, Cao Y, Zhang S et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Climacteric. 2018; 9: 1–7.
25. Hannon RA, Clack G, Rimmer M et al. Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose phase I trial. J Bone Miner Res. 2010; 25(3): 463–471.
26. Vytrisalova M, Touskova T, Ladova K et al. Adherence to oral bisphosphonates: 30 more minutes in dosing instructions matter. Climacteric. 2015; 18(4): 608–616.
27. Boonen S, Ferrari S, Miller PD et al. Postmenopausal Osteoporosis Treatment With Antiresorptives: Effects of Discontinuation or Long-Term Continuation on Bone Turnover and Fracture Risk-A Perspective. JBMR 2017; 27, p. 963–974.
28. Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2007; 18(9): 1211–1218.
29. Törring O. Effects of denosumab on bone density, mass and strength in women with postmenopausal osteoporosis. Ther Adv Musculoskelet Dis 2015; 7(3): 88–102.
30. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Res. 2013; 28(8): 1729–1737.
31. Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012; 21(8): 810–817.
32. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. Osteoporos Int. 2016; 27(3): 853–859.
33. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl): 1678S–88S.