

Primární osteoporóza v ambulanci praktického lékaře: léčení a prevence

prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

Praktičtí lékaři a gynekologové zajišťují léčbu perorálními aminobisfosfonáty u lidí, kteří podle anamnézy, klinického a laboratorního vyšetření a výsledku osteodenzitometrie (BMD v některém ze standardních míst skeletu $\leq 2,5$ T skóre) trpí primární (involuční nebo postmenopauzální) osteoporózou nebo utrpěli nízkotraumatickou zlomeninu, ale nemají velmi vysoké riziko zlomenin. Pacienty, u kterých je zjištěna suspektní sekundární osteoporóza, a pacienty s velmi vysokým rizikem zlomenin při primární osteoporóze předávají do péče ambulantních specialistů. Zejména však mají praktičtí lékaři a gynekologové nezaměnitelné postavení při včasné prevenci primární a sekundární osteoporózy, která zůstává vzhledem k nákladnosti screeningu, diagnostiky a léčby onemocnění v rozsáhlé populaci osob starších 50 let rozhodujícím opatřením pro snížení incidence nízkotraumatických zlomenin. Článek zmiňuje populační program časného zachytu osteoporózy, doporučené postupy a praktické aspekty léčby primární osteoporózy perorálními aminobisfosfonáty.

Klíčová slova: primární osteoporóza, sekundární osteoporóza, aminobisfosfonáty.

Primary osteoporosis in the general practitioner's office: treatment and prevention

General practitioners and gynecologists provide treatment with oral aminobisphosphonates in people who, according to their medical history and results of clinical, laboratory, and bone densitometry examinations have primary (involuntary or postmenopausal) osteoporosis, or have suffered a low-traumatic fracture but do not have a very high risk of fractures. Patients who are diagnosed or suspected of secondary osteoporosis and patients with a very high risk of fractures in primary osteoporosis are referred to outpatient specialists. In particular, however, general practitioners and gynecologists have an unmistakable position in the early prevention of primary and secondary osteoporosis, which remains a decisive measure for reducing the incidence of low-traumatic fractures due to the cost of screening, diagnosis, and treatment of the disease in a large population of people over 50 years of age. The article mentions the population-based program for early detection of osteoporosis, recommended procedures, and practical aspects of the treatment of primary osteoporosis using oral aminobisphosphonates.

Key words: primary osteoporosis, secondary osteoporosis, aminobisphosphonates.

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované snížením množství kostní hmoty a/nebo zhoršením její kvality v takovém rozsahu, že může dojít k nízkotraumatické zlomenině. V klinické praxi je před stanovením diagnózy osteoporózy nezbytné vyloučit jiná onemocnění skeletu,

spojená se zhoršením kvality kostní hmoty a zlomeninami. Léčebná opatření ke snížení rizika zlomenin jsou pak doporučena u pacientů s nízkotraumatickou zlomeninou. Pokud není prevalentní zlomenina, je v České republice podmínkou diagnózy a léčení osteoporózy průkaz, že při dvouenergiové rentgenové

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví v rámci koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023728 (Revmatologický ústav).

Cit. zkr: **Med. Praxi.** 2025;22(1):36-43
<https://doi.org/10.36290/med.2024.040>
Článek přijat redakcí: 10. 9. 2024
Článek přijat k tisku: 27. 9. 2024

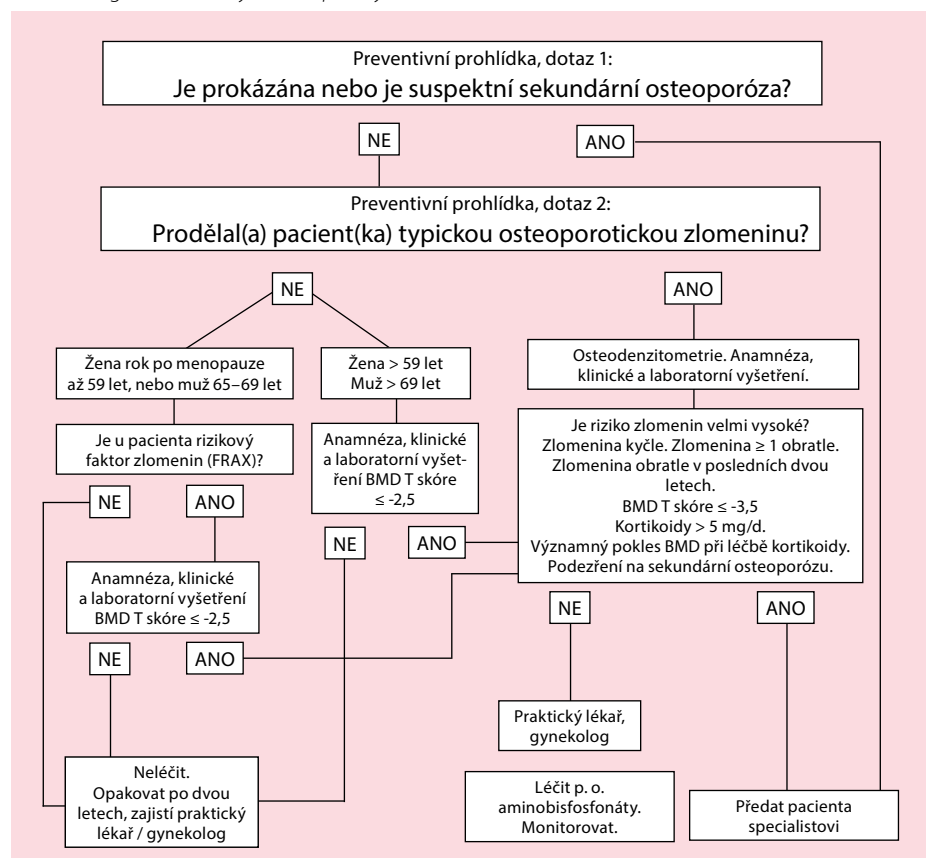
prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.
stepan@revma.cz

absorpciometrii (DXA) je denzita kostního minerálu (BMD) pod dolní hranicí normy BMD u žen ve věku 20–29 let. Pro osteoporózu jsou typické zlomeniny obratlů, dolního předloktí, kyčle, žeber a paže, ale úbytek kostní hmoty a zhoršení kvality kostního materiálu postihují zpravidla celý skelet. Riziko osteoporotických zlomenin stoupá s věkem a po prodělané zlomenině dlouhodobě přetrvává významně vyšší riziko dalších zlomenin (1). Pod pojem primární osteoporóza patří idiopatická osteoporóza u mladých dospělých osob, involuční osteoporóza a postmenopauzální osteoporóza. Jako sekundární osteoporóza se označuje snížení pevnosti kostí spojené se zvýšeným rizikem zlomenin, navozené některými onemocněními nebo medikací.

Rozsah problému

Incidence zlomenin se ve stárnoucí české populaci zvyšuje. Zatímco v r. 2010 utrpělo v ČR nízkotraumatickou frakturu 72 195 osob, roce 2019 to bylo už 91 349 osob (2). Příčinou není jen rostoucí počet seniorů, ale také nedostatečná prevence primární osteoporózy a sekundární prevence zlomenin. Jedním z důvodů nízkého procenta osob léčených pro osteoporózu (12 % mužů a 24 % žen) v ČR (2) dosud bylo zajišťování antiosteoporotické léčby specialisty; delegovaná preskripce praktickým lékařem byla možná jen u aminobisfosfonátů. Právě nemožnost předepisovat potřebné antiosteoporotické léky zatím považovali praktičtí lékaři za hlavní překážku v zajišťování péče o pacienty s osteoporózou a 86 % pacientů odesílali ke specialistovi (3). Změnu může přinést populační program časného zachytu osteoporózy (dále Program) (4–6). Jeho cílem je do roku 2030 snížit počet osteoporotických zlomenin navýšením počtu celotělových kostních denzitometrů (DXA) a denzitometrických vyšetření, navýšením počtu léčených pacientů s osteoporózou a rozšířením oprávnění preskripčního oprávnění preskripce některých antiosteoporotických léků pro praktické lékaře a gynekology. Program upřesňuje stavy, kdy diagnostiku a léčení osteoporózy zajišťuje praktický lékař nebo gynekolog, a kdy ambulantní specialista. Pro lékaře pacientů zdravotních pojišťoven, které Program garantují, je zajištěna úhrada

Obr. 1. Algoritmus zachytu osteoporózy v ČR. Podle (4)



preventivní prohlídky pacientů, včetně osteodenzitometrických vyšetření (Obr. 1). Úhrada léčby, kterou stanoví SÚKL, zůstává obdobná bez ohledu na to, zda pacientova zdravotní pojišťovna Program garantuje nebo nikoli.

Nemění se však ani dosavadní podmínka úhrady léčby, aby při DXA byla u pacienta hodnota denzita kostního minerálu (BMD) $\leq -2,5$ T skóre, nebo aby byla prokázána nízkotraumatická zlomenina. Na rozdíl od toho je léčení osteoporózy v USA, Kanadě a některých evropských zemí určeno pro osoby s prokazatelně zvýšenou pravděpodobností zlomenin na základě výpočetní hodnoty klinických rizikových faktorů zlomenin s přihlédnutím k hodnotám BMD proximálního femuru (nikoli páteře nebo radiu) (algoritmus FRAX) (7). Hodnotu FRAX lze užívat jako kritéria pro určení intervenčního prahu, ale nikoli pro klinickou diagnózu osteoporózy. Intervenční prah léčby se mění s věkem a jeho hranice jsou podmíněny farmakoekonomickou rozvahou v dané zemi.

Metodika sledování pacientů

Při preventivní prohlídce je doporučeno měřit výšku pacienta (naboso, stadiometr), interpretovat aktuální snížení výšky ≥ 3 cm,

zaznamenávat prodělané pády pacienta. Má být provedeno klinické a laboratorní vyšetření a zjistit, zda u pacienta jde o primární nebo sekundární osteoporózu (Tab. 1). Má být zajištěno osteodenzitometrické vyšetření a jeho vyhodnocení. Je vhodné posoudit morfologii obratlů při boční projekci celé páteře při denzitometrii (VFA), případně rentgenologicky. Podle Programu má být BMD měřena pomocí DXA u žen po menopauze až 59 let a u mužů 65–69 let, pokud je při FRAX (bez BMD) zjištěn rizikový faktor zlomenin.

Při kontrolních denzitometrických vyšetřeních je nutné posouzení změny BMD, zásadně na téže osteodenzitometru. Významnost změny BMD, zjištěné u dané pacientky po zvoleném časovém období, závisí na reprodukovatelnosti měření (precision), zvoleném intervalu spolehlivosti (zpravidla 95%), na stupni změny BMD a na počtu měření v daném časovém intervalu. Aby bylo možno hodnotit změnu BMD za určitý časový interval jako statisticky významnou (tj. zda je zjištěná změna BMD nebo markeru skutečná nebo náhodná), je nutné znát nejistotu měření užitého přístroje (LSC) v g/cm^2 , kterou vždy uvádí operátor denzitometru. Při opakovaném měření BMD musejí být umístění a ve-

Tab. 1. Sekundární příčiny osteoporózy. Podle (20)

Hypogonadální stavy a endokrinopatie: anorexia nervosa, androgenní insenzitivita, hyperprolaktinémie, hypogonadismus, panhypopituitarismus, předčasná menopauza (< 40 let), Turnerův a Klinefelterův syndrom, hypertyreóza, hyperparatyreózy, akromegalie, hyperkortizolemie (Cushingův syndrom), diabetes mellitus I. a II. typu, obezita
Gastrointestinální onemocnění: celiakie, bariatrické operace, operace žaludku a střeva, zánětlivá onemocnění střeva, malabsorpce, onemocnění pankreatu, primární biliární cirhóza, chronické hepatopatie, hemochromatóza
Hematologická onemocnění: hemofilie, leukemie a lymfomy, myeloproliferativní syndrom, mnohočetný myelom, monoklonální gamopatie, systémová mastocytóza, talasemie, perniciózní anémie
Revmatická onemocnění: spondyloartritidy, revmatoidní artritida, systémová onemocnění pojiva (lupus erythematosus, polymyozitida, sklerodermie, vaskulitidy)
Neurologická a muskuloskeletální onemocnění: svalová dystrofie, roztroušená skleróza, Parkinsonova choroba, iktus, epilepsie
Jiná onemocnění: HIV/AIDS, amyloidóza, chronická metabolická acidóza, chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, deprese, hyperkalciurie, chronické nefropatie, idiopatická hyperkalciurie, renální tubulární acidóza, stavy po transplantaci orgánů, sarkoidóza, hyponatremie, Pagetova kostní choroba, osteopetróza, malignita, CKD-MBD
Medikace: antacida s aluminím, androgen deprivace, léčba, antikoagulační (nefrakcionovaný heparin), antikonvulziva (fenobarbital, fenytoin, valproát), inhibitory aromatázy, barbituráty, nádorová chemoterapie, cyklosporin A, glukokortikoidy (≥ 3 měsíce), agonisté a antagonisté GnRH, depotní medroxyprogesteron acetát, methotrexát, inhibitory protonové pumpy, selektivní inhibitory reuptaku serotoninu, thiazolidindiony (rosiglitazon), tyroxin (nadbytek)

Tab. 2. Nežádoucí účinky aminobisfosfonátů. Podle (21)

Nežádoucí účinek	Léky	Incidence (%)	Klinický význam	Dlouhodobé důsledky	Pravděpodobnost opakování
GI iritace	Amino-BP p. o.	10	++	+	+++
Reakce akutní fáze	Amino-BP i. v.	45	++	-	+
Bolesti svalů	Amino-BP	0,4	++	-	+
Zhoršení funkce ledvin	Amino-BP i. v.	0,5	+++	+++	-
Osteonekróza čelisti	Při léčbě amino-BP	V běžné populaci	0,01–0,001 0,001	+++	-
Atypické zlomeniny	Amino-BP	0,1	+++	++	+

likost vyšetřované oblasti skeletu obdobné při základním a následném měření, bez nových artefaktů, zejména při přibývání degenerativních změn páteře s věkem. Informaci o změnách BMD poskytuje opakování DXA po 1–2 letech (podle přesnosti užitého přístroje a očekávaného stupně změny). Jako zrychlený se označuje pokles BMD větší než LSC daného místa skeletu. Snížení BMD není samo o sobě dostatečným důkazem neúčinnosti antiresorpční léčby a podobně ani zvyšování BMD samo o sobě není dostatečným důkazem účinnosti léčby.

Základní laboratorní vyšetření dostupná v kterékoli laboratoři mohou vést diferenciálně diagnostikou rozvahy, protože nízká kostní hmota může být příznakem nejenom osteoporózy, ale také dalších osteopatií. Vodítkem mohou být doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře (8).

Při preventivní prohlídce mají být pacienti informováni o pravděpodobnosti, prevenci a důsledcích osteoporózy a zlomenin, o do-

poručeném příjmu vápníku a vitamínu D, o rizikových faktorech pádů, o nežádoucích účincích kouření a alkoholu na kost a o významu fyzické aktivity pro prevenci fraktur. Praktický lékař a gynekolog mají zajistit potřebná preventivní opatření ke snížení rizika osteoporózy, pádů, fyzioterapii, případně analgetickou léčbu.

Léčení sekundární osteoporózy a osob s velmi vysokým rizikem zlomenin

Pacienty, u kterých je zjištěna suspektní sekundární osteoporóza (Tab. 1) a pacienti s velmi vysokým rizikem zlomenin při primární osteoporóze (Obr. 1) předávají praktičtí lékaři a gynekologové do péče ambulantních specialistů (internista, endokrinolog, revmatolog, ortopéd, osteolog). Ti (a také gynekologové) jsou oprávněni kromě perorálních aminobisfosfonátů zajistit preskripci parentálních antiosteoresorpčních léků (ibandro-

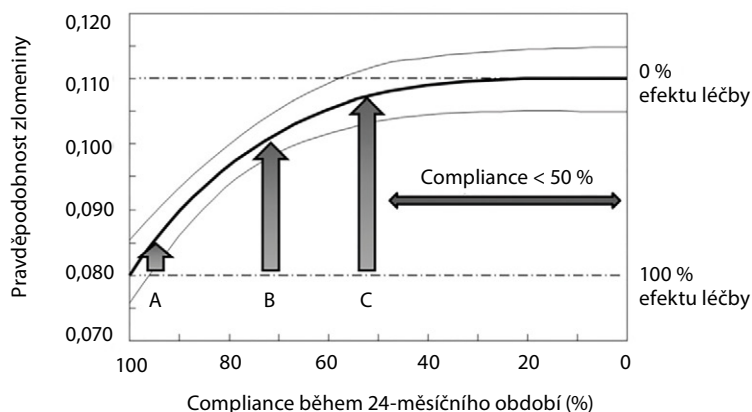
nát, M05BA06; kys. zoledronová, M05BA08; denosumab, M05BX04) nebo osteoanabolic-kou léčbu romosozumabem, (M05BX06) či teriparatidem (H05AA02). Osteoanabolická léčba je řádově nákladnější, a po jejím ukončení má následovat antiresorpční terapie. Prioritní proto u pacientů se sekundární osteoporózou není farmakoterapie osteoporózy, ale její prevence, tedy včasná léčba základního onemocnění, která brání dalšímu poklesu BMD, zhoršování kvality kosti a nízkotraumatickým zlomeninám. Příkladem je úprava kostní hmoty po léčení primární hyperparatyreózy anebo tyreotoxikózy endokrinologem, nebo dramatický pokles prevalence osteoporózy u pacientů s revmatoidní artritidou po zavedení biologické léčby choroby. Významně ohroženou skupinu tvoří velká populace pacientů s diabetes mellitus, u nichž je výpovědní hodnota BMD o riziku zlomenin nízká a většinou se prokazuje jen osteopenie. Proti kontrolám je při diabetes mellitus typu I relativní riziko zlomeniny obrátle 2,9 a zlomeniny kyčle 3,8 ($p < 0,001$), při diabetes mellitus typu II je relativní riziko nízkotraumatických zlomenin 1,1 a zlomenin kyčle 1,7 ($p < 0,001$). Mezi hlavními příčinami zvýšené fragility kosti se uvádí snížená remodelace kosti a zhoršená kvalita kostní organické hmoty, ale také nežádoucí účinek na kost některých thiazolidindionů (rosiglitazonu). Léčbu této sekundární osteoporózy by měl zajišťovat diabetolog ve spolupráci s osteologem (9). Péči o pacienty s renální kostní nemocí (CKD-MBD), kteří jsou ohroženou nízkotraumatickými zlomeninami, má zajistit nefrologické pracoviště ve spolupráci s osteologem (10). Stav kostní hmoty by měl být ověřen také před elektivním ortopedickým výkonem.

Léčení primární osteoporózy u osob bez velmi vysokého rizika zlomenin

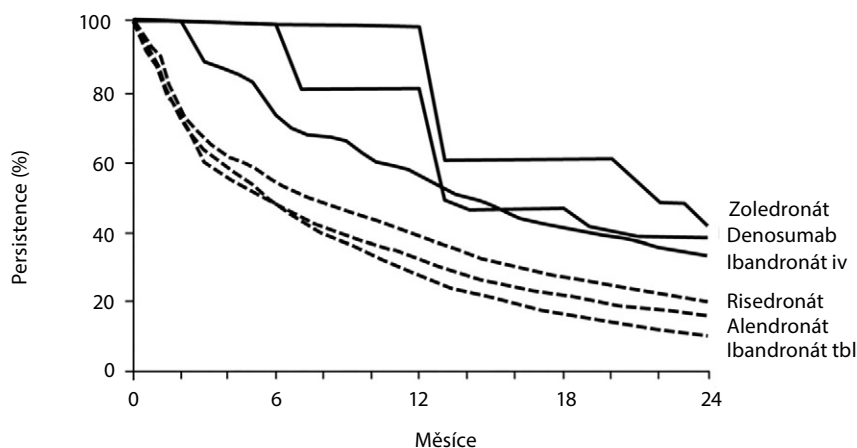
Praktičtí lékaři a gynekologové mají zajišťovat antiosteoporotickou léčbu u lidí bez velmi vysokého rizika zlomenin, kteří podle anamnézy, klinického a laboratorního vyšetření a výsledku osteodenzitometrie (BMD v některém ze standardních míst skeletu $\leq 2,5$ T skóre) trpí primární (involuční nebo postmenopauzální) osteoporózou, nebo utrpěli nízkotraumatickou zlomeninu. Praktičtí lékaři a gy-

INZERCE

Obr. 2. U žen s postmenopauzální osteoporózou se pravděpodobnost prodělat zlomeninu během 2 let léčení aminobisfosfonáty snižuje až při compliance > 50 % (C). B: compliance 75 % (užití jen 3 dávek ze 4 v měsíci), A: compliance lepší než 80 %. Podle (16)



Obr. 3. Perzistence k léčbě osteoporózy při anti-resorpční terapii osteoporózy (retrospektivní analýza). Po dvou letech pokračovala v léčbě perorálními aminobisfosfonáty jen pětina žen. Podle (17)



nekologové zajišťují léčbu perorálními aminobisfosfonáty (alendronát, M05BA04; risedronát, M05BA07; ibandronát, M05BA06) (4) (11). Před zahájením léčby je třeba individuálně potvrdit, že pacient trpí osteoporózou a nikoli jiným metabolickým nebo nádorovým onemocněním skeletu (8) a ověřit, že doporučený lék je vhodný pro dlouhodobou terapii. Není ale žádné doporučení léčby osteoporózy, které by bylo platné pro všechny pacienty. Je třeba zvažovat, zda lze mechanismus působení léku využít i při typu osteoporózy, kterým trpí pacient, a individuálně zvažovat bezpečnost léku pro kosti a další tkáně. Předpokladem potřebného účinku léků je dostatečná adherence k léčbě (compliance a perzistence) (Obr. 2). Po dvou letech pokračuje v antiosteoresorpční léčbě méně než polovina pacientů (Obr. 3).

Aminobisfosfonáty zpomalují pokles trámčité kostní hmoty s věkem a významně zvyšují BMD. Pokud je zajištěna compliance, snižuje se riziko zlomenin obratlů po 3 letech

užívání aminobisfosfonátů zhruba na polovinu. Riziko neobratlových zlomenin, které tvoří 80 % všech zlomenin v populaci, snižují tyto léky až o 20 % (Obr. 4). Žádný z dostupných anti-resorpčních léků však nemůže riziko zlomeniny zcela eliminovat, protože i při velmi účinné dlouhodobé léčbě riziko fraktur s věkem stoupá, byť méně než bez léčby (Obr. 5). V praxi zdaleka ne všichni pacienti odpovídají na pokračující pravidelné užívání téhož léku stejnou změnou množství a kvality kostní hmoty. Protože klinická problematika osteoporózy souvisí nejenom se zhoršováním stavu kostní hmoty s věkem, ale také se sarkopenií a se syndromem frailty, má být pacient upozorněn, že i při účinné léčbě závisí riziko zlomenin na jeho fyzické aktivitě a riziku pádů, které se při farmakoterapii osteoporózy nesnižuje.

Vápník a vitamin D

Doporučený je příjem vápníku (1 000 mg, u žen starších 50 let a mužů starších 70 let

1 200 mg denně) přednostně stravou. Suplementace tabletou je nutná, pokud nelze doporučený příjem vápníku zajistit stravou. Doporučený příjem vitaminu D 1 200 IU denně má být zajištěn léčeným pacientům. Průměrná cílová sérová koncentrace 25-hydroxyvitaminu D je 75 nmol/l (12). Toto doporučení je zdůvodněno výsledky randomizovaných klinických studií, kde bylo doporučeno zásobení vápníkem a vitaminem D v protokolu studií. Intramuskulární cholekalCIFEROL (300 000 IU) lze v mimořádných situacích podat jen na základě rozhodnutí specialisty. Suplementace vitaminem D u zdravých dospělých osob není doporučena (kromě dětí, gravidních žen, osob starších 75 let a pacientů s prediabetem). U zdravých dospělých osob rovněž není doporučeno měření sérové hodnoty 25-hydroxyvitaminu D (12). Mělo by ale být zajištěno u osob s osteoporózou a vždy před zahájením antiosteoporotické léčby. Vápník tlumí sekreci PTH a mírně tlumí diferenciaci osteoklastů z jejich prekursorů. Vitamin D zvyšuje střevní absorpci vápníku. Suplementace vápníku a vitaminu D je především opatřením k prevenci sekundární hyperparatyreózy navozené hypokalcemií. Vitamin D a kalcium brání úbytku kostní hmoty u osob s dlouhodobě nízkým příjmem vápníku a vitaminu D. Léčí tedy osteoporózu navozenou nedostatkem vitaminu D a vápníku, neléčí ale involuční ani postmenopauzální osteoporózu. V praxi je obtížné bez ověření kostní biopsií odlišit subklinickou osteomalacii navozenou deficiencí vitaminu D. Proto u osob s deficiencí vitaminu D nemá být zahajována antiosteoporotická léčba, dokud není suplementací vitaminem D dosaženo sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D > 50 nmol/l.

Aminobisfosfonáty se na kostní minerál vážou ve vzestupném gradientu: risedronát–ibandronát–alendronát–kys. zoledronová. Novotvorba kosti je při léčbě aminobisfosfonáty snížena úměrně útlumu osteoresorpce, ale přispívá k tomu také proapoptotický účinek těchto léků. Poločas bisfosfonátů ve skeletu závisí na stupni kostní remodelace v daném místě skeletu a na typu bisfosfonátu. Podle farmakokinetických modelů se po 10 letech podávání 10miligramové tablety alendronátu denně nahromadí v kosti 75 mg léku. Pokud se po

10 letech léčba ukončí, může se při remodelaci uvolňovat kolem 6 µg alendronátu denně, což je ekvivalentní čtvrtině doporučené denní dávky.

Klíčovou podmínkou účinnosti a bezpečnosti perorálních aminobisfosfonátů (alendronát, risedronát, ibandronát) je užití tablety doporučeným způsobem (ráno nalačno, 30 minut před jídlem, nikoli s dalšími léky, k zapití musí být užitá čistá voda). Tableta ibandronátu se má užít

60 minut před prvním jídlem. Struktura molekuly aminobisfosfonátů značně omezuje jejich absorpci ze střeva (obvykle na méně než 1 % podaného množství). Pacient má zůstat 30 minut ve vzpřímené poloze, aby se předešlo iritaci sliznice jícnu a žaludku lékem.

Po 5 letech podávání perorálního bisfosfonátu je doporučeno přehodnotit stav pacienta a BMD a zvážit přerušování léčby u pacientů, kteří již nemají vysoké riziko zlomenin (T-skóre

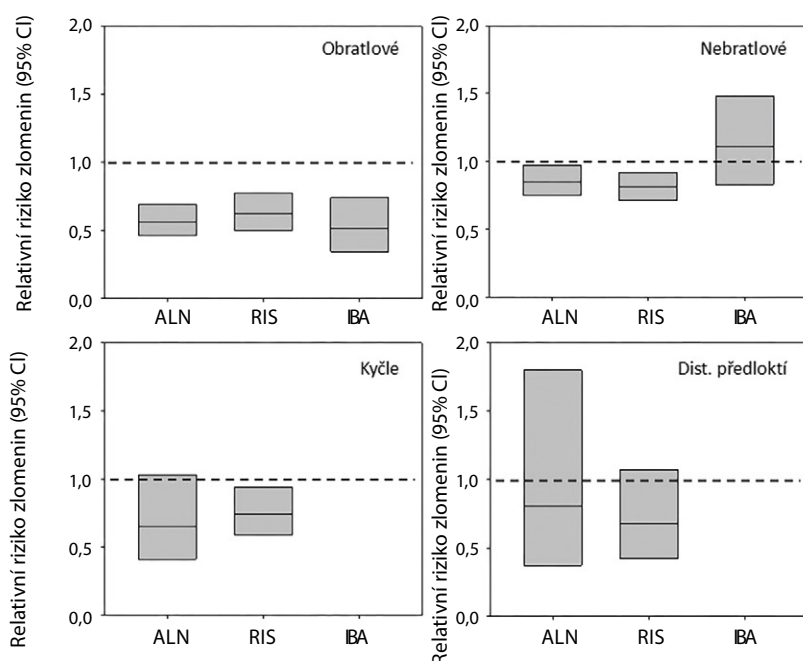
≥ -2,5 a žádné nové zlomeniny) (13). Vysazení aminobisfosfonátu zpravidla navodí během dalšího 1–2 let zvýšení remodelace kosti. V porovnání se ženami, které v léčbě pokračovaly, se během dalších 3–5 let po vysazení alendronátu snižovala BMD v bederní páteři i v proximálním femuru. Vysazení aminobisfosfonátů na 1–2 roky je spojeno se zvýšením rizika zlomeniny kyčle o 21 % a vysazení na více než 2 roky se zvýšením rizika zlomeniny kyčle o 39 % v porovnání s léčenými ženami. Proto je po vysazení aminobisfosfonátů vhodné po roce až po dvou letech ověřovat BMD a sérové koncentrace βCTX-1 a PINP (8) a včas obnovit podávání léků. V klinické praxi však léčbu aminobisfosfonáty obnovuje jen 12 % žen.

Bezpečnost a nežádoucí účinky aminobisfosfonátů

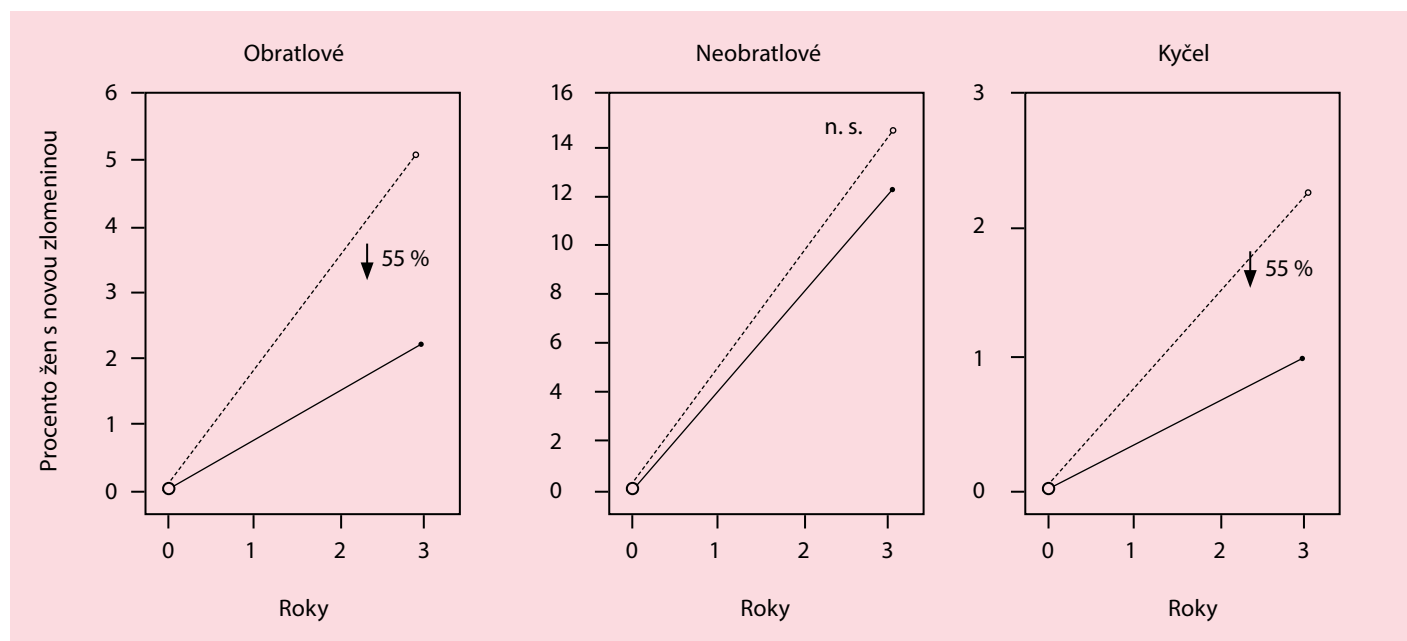
Aminobisfosfonáty jsou kontraindikovány při eGFR < 0,6 ml/sec/1,73 m², při alergii na tyto léky, při těhotenství a kojení. Aminobisfosfonáty mohou navodit asymptomatický nebo až klinicky symptomatický pokles sérových koncentrací vápníku. Proto má být před zahájením léčby stanovena koncentrace vápníku a 25(OH)D v séru a existující hypokalcemie upravena.

Protože adherence velmi záleží na preferencích pacienta (snášenlivost, zda vyhovuje způsob užívání léku), má být pacient před zahájením léčby seznámen s rizikem zlomenin a možných nežádoucích účinků léku. Praktický

Obr. 4. Relativní riziko zlomenin při farmakoterapii postmenopauzální osteoporózy. ALN: alendronát, RIS: risedronát, IBA: ibandronát, úsečky: 95% konfidenční interval. Podle (18)



Obr. 5. Při účinné léčbě alendronátem stoupá riziko zlomenin s věkem pomaleji než bez léčby. Podle (19)



lékař a gynekolog mají pacienta informovat nejenom o pravděpodobnosti, prevenci a důsledcích osteoporózy a zlomenin, ale také o možných nežádoucích účincích léku a o riziku atypických zlomenin a osteonekrózy čelisti. Obavy z nežádoucích účinků antiresorpčních léků, ale také nedostatečné ujištění o účinnosti léků, jsou hlavními důvody, proč pacienti ukončují antiresorpční léčbu.

Nejčastějšími důvody vysazení perorálních aminobisfosfonátů jsou dyspepsie, nauzea, zvracení a bolesti břicha (Tab. 2). Při užívání tablety jednou týdně nebo jednou měsíčně je výskyt nežádoucích gastrointestinálních příhod nižší než při denním režimu. Mezi perorálními aminobisfosfonáty nebyly zjištěny významné rozdíly v incidenci iritace horního úseku GIT, ale u pacientů při léčbě alendronátem užívajících nesteroidní antirevmatika riziko nežádoucích gastrointestinálních příhod vyšší než při užívání risedronátu. Léčba perorálními aminobisfosfonáty není vhodná u pacientů neschopných zůstat ve vzpřímené poloze po dobu 30 minut (resp. 60 minut při léčbě ibandronátem), při krvácení do GIT v posledním roce a při zvýšeném riziku tohoto krvácení vůbec (například u pacientů léčených warfarinem, zejména pokud je problematické systematické sledování INR), u pacientů s rekurentní nebo aktivní vředovou chorobou gastroduodenální, gastroezofageálním refluxem, nebo pokud je prokázána striktura, achalasie nebo porucha motility jícnu. Po podání aminobisfosfonátů se může zdravotní stav pacienta komplikovat reakcí akutní fáze, většina příznaků vymizí do 3 dnů. Vzácně se při léčbě aminobisfosfonáty uvádí skleritida, uveitida a synovitida.

Aminobisfosfonáty významně tlumí remodelaci kostní hmoty. V kosti, jejíž remodelace byla nadměrně utlumená, se zhoršuje kvalita kostního kolagenu a dostatečně nepokračuje reparace mikropoškození kosti. Velmi vzácně mohou být nadměrným útlumem remodelace kosti navozeny nežádoucí komplikace léčby, atypické zlomeniny a osteonekróza čelisti (Tab. 2). Pro praxi je důležité, že ačkoli aminobisfosfonáty tlumí remodelaci kosti v různém stupni (alendronát snižuje aktivační frekvenci

remodelace o 92 %, ibandronát o 70 %, risedronát o 55 %), neprojevuje se vyšší snížení remodelace výraznějším snížením rizika zlomenin (Obr. 4).

Atypické zlomeniny jsou stresovými (únarovými) zlomeninami s periostální reakcí v místě fraktury. Spektroskopická a nanoindentační vyšetření kosti pacientek s atypickou zlomeninou kyčle prokázala, že kortikální kost je homogenněji mineralizovaná a tvrdší než u kontrol, ale že je křehčí a mechanicky méně odolná. Příčné subtrochanterické fraktury proximálního femuru, vzácně obratlů a dlouhých kostí, jsou nejčastěji uváděny po minimálním traumatu při dlouhodobé antiresorpční terapii postmenopauzální osteoporózy a u osob s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou, častěji u pacientů se zhoršenými funkcemi ledvin. Postup léčení osteoporózy u pacientů s atypickou zlomeninou řeší SPC větou: „Vysazení léčby má být u pacientů s podezřením na atypickou zlomeninu femuru zváženo při současném posouzení stavu pacienta na základě individuálního hodnocení přínosu a rizika léčby“.

Osteonekróza čelisti po invazivním stomatochirurgickém výkonu se uvádí jako další možná komplikace antiresorpční léčby zejména u pacientů, užívajících protinádorové léky (incidence 1–15 %). Při antiresorpční léčbě osteoporózy je riziko osteonekrózy čelisti jen hraničně vyšší proti incidenci tohoto onemocnění v běžné populaci (Tab. 2). Etiologie osteonekrózy čelisti je multifaktoriální. Uplatňuje se špatná ústní hygiena, onemocnění periodontu, kouření, diabetes mellitus, užívání antiangiogenních léků (tento účinek mají také aminobisfosfonáty). Až 86 % pacientů s osteonekrózou čelisti při léčbě bisfosfonáty byli pacienti léčení glukokortikoidy. Pro prevenci osteonekrózy čelisti se doporučuje ústní hygiena, antimikrobiální výplachy úst, antibiotická clona při stomatochirurgickém výkonu. Pacient léčený aminobisfosfonáty má o užívání léku a rizikových faktorech informovat svého stomatologa. Pro léčení osteonekrózy čelisti lze zvážít stomatochirurgické odstranění nekrotické tkáně z rány, případně resekci nekrotické kosti a rekonstrukční výkon. Včasné odstranění nekrotické tkáně umožňuje po

jejím označení tetracyklinem vizualizace v UV světle. Jedním z opatření u pacientů s osteonekrózou čelisti nebo po atypické zlomenině je po vysazení antiresorpční terapie léčba teriparatidem.

Prevence primární osteoporózy u osob bez BMD v hodnotách $\leq -2,5$ T skóre a bez prevalentní zlomeniny

Podle Programu mají praktičtí lékaři a gynekologové zajistit péči o pacienty s primární osteoporózou, kteří nemají velmi vysoké riziko zlomenin. U osob bez nálezu rizikového faktoru, anebo pokud se po nálezu rizikového faktoru neprokáže osteoporóza při anamnestickém, klinickém, laboratorním a osteodenzitometrickém vyšetření, se má FRAX opakovat po 2 letech. Nicméně problematika důsledků změn stavu kostní hmoty celé populace se tak řeší jen zčásti, protože k většině zlomenin dochází u osob, které nemají denzitometricky prokazatelnou osteoporózu (14). V dlouhodobém výhledu mají praktičtí lékaři a gynekologové právě u těchto osob možnost udržet dostatečné množství a kvalitu kostní hmoty ještě dříve, než se rozvine osteoporóza nebo dojde ke zlomenině. Platí to u pacientů v kterémkoli věku, pokud je u nich ve FRAX zjištěn některý z rizikových faktorů zlomenin, ale mají hodnoty BMD $\leq 2,5$ T-skóre. Jsou to především muži a ženy, jejichž rodiče utrpěli zlomeninu kyčle. U žen ve věku 47–51 let, náhodně vybraných z populace, byl údaj o zlomenině v oblasti kyčle u rodičů spojen s 3,7násobným zvýšením jejich rizika zlomeniny.

Velkou skupinou, která by profitovala z prevence úbytku kostní hmoty, jsou ženy v prvních 10 letech po menopauze. Protože algoritmus FRAX nevypovídá o riziku osteoporózy, ale o pravděpodobnosti zlomenin, neupozorní samotné nízké procento hodnoty FRAX u žen mladších 60 let na zvýšené riziko osteoporózy. Z více než 600 000 českých postmenopauzálních žen mladších 60 let má denzitometricky prokazatelnou osteoporózu jen desetina (2). Přitom třetina žen po menopauze právě v období do 60. roku věku ztrácí 3–5 % kostní hmoty za rok. U nich je osteodenzitometrie zajištěna až od jejich 60. roce věku a osteoporóza (po-

kles BMD $\leq$ 2,5 T-skóre) u nich tedy může být zjištěna až ve věku, kdy jsou některá preventivní opatření nedostupná. Přitom právě v období života žen lze účinně toto riziko snížit. Významnou úpravu vysoké osteoresorpce při deficienci estrogenů u žen umožňuje užívání estrogenů, estrogen-gestagenů kombinace nebo tibolonu (15). Tato preventivní opatření však gynekologové doporučují jen u perimenopauzálních žen a u žen v prvních 10 letech po menopauze s akutním klimakterickým syndromem nebo v riziku fraktur. Selektivní modulátory estrogenních receptorů (raloxifen, G03XC01) mají prokázaný účinek při prevenci osteoporózy a na snížení rizika zlomenin obratlů, ale v ČR nejsou hrazeny. Antiresorpční léky nejsou hrazeny u žen s rychlým postmenopauzálním úbytkem

kostní hmoty, ale bez BMD $\leq$ 2,5 T-skóre nebo zlomeniny.

Závěr

Vzhledem k nákladnosti screeningů, diagnostiky a léčby osteoporózy ve velké populaci osob starších 50 let je nezbytným opatřením pro snížení incidence nízkotraumatických fraktur včasná prevence osteoporózy. Týká se to především primární osteoporózy, protože množství a kvalita kostní hmoty klesají u všech lidí už od čtvrtého decennia. Tento fyziologický primární involuční úbytek kostní hmoty je asociován se změnami imunitního systému a přetrváváním chronického zánětu mírného stupně v kosti, svalu a ve střevě. U žen může být pokles kostní hmoty významně urychlen v perimenopauzálním a postmenopauzálním

období. Biologický význam senescence buněk je nejlépe respektován tlumením chronického zánětu, které snižuje osteoresorpci, aniž by se tlumila novotvorba kosti. I když přístup k prevenci primární osteoporózy mohou v dalších letech změnit klinické studie účinků senolytik na kost, zůstává ověřeným a účinným opatřením ke snížení chronického zánětu mírného stupně ve všech věkových skupinách fyzická aktivita, úprava dietního režimu a u žen v prvních letech po menopauze hormonální léčba. Druhou prioritou je pro praktické lékaře a gynekology včasná diagnostika osteoporózy navozené onemocnění některými onemocněními nebo medikací a předání těchto pacientů do péče ambulantního specialisty. Léčení základního onemocnění specialistou pak účinně brání progresi sekundární osteoporózy.

LITERATURA

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int.* 2017;28(7):2023-34.
2. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):82.
3. Vytrňalová M, Toušková T, Fuksa L, et al. How General Practitioners and their patients adhere to osteoporosis management: A follow-up survey among Czech General Practitioners. *Front Pharmacol.* 2017;8:258.
4. Palička V, Rosa J, Pikner R, et al. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Osteoporóza. Novelizace 2023. SVL ČLS JEP: Praha 2023. ISBN 978-80-88280-51-4. Available from: https://smos.cz/wp-content/uploads/2023/12/doporucene_postupy_osteoporoz_2023.pdf.
5. SMOS, SPL, SSG, VZP. Metodika realizace populačního programu časného zachytu osteoporózy v ČR 2023. Available from: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/mso/metodika_screening_osteoporoz_1-4_2023.pdf.
6. Dejdarová L, Halata D, Bezdíčková L, et al. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Osteoporóza. Doplněk 2024. SVL ČLS JEP: Praha 2024. ISBN 978-80-88280-51-4. Available from https://www.svl.cz/svl-docs/doporucene-postupy/45/dp-osteoporoz_2024.pdf.
7. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049-102.
8. Zima T, Springer D, Vítek L, et al. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Laboratorní metody. SVL ČLS JEP: Praha 2024. ISBN 978-80-88280-47-7. Available from: <https://www.svl.cz/svl-docs/doporucene-postupy/41/laboratorni-metody-2023.pdf>.
9. Sheu A, White CP, Center JR. Bone metabolism in diabetes: a clinician's guide to understanding the bone-glucose interplay. *Diabetologia.* 2024;67(8):1493-506.
10. Dusilová Sulková S, Pokorná A, Šafránek R, et al. Kostní nemoc při selhání ledvin – renální i non-renální komponenta. *Vnitř Lék.* 2021;67(5):258-63.
11. JEP ČČ. Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy. In: Doporučené postupy ČGPS ČLS JEP. Sběrka doporučených postupů č. 4/2022. Available from: <https://cgps.cz/doporucene-postupy/jin/diagnostika-a-lecba-postmenopauzalni-osteoporozy/?layout=default>.
12. Demay M, Pittas A, Bikle D, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1907-47.
13. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16-35.
14. Trajanoska K, Schoufour JD, de Jonge EAL, et al. Fracture incidence and secular trends between 1989 and 2013 in a population based cohort: The Rotterdam Study. *Bone.* 2018;114:116-24.
15. Štěpán JJ, Hrušková H, Kverka M. Update on Menopausal Hormone Therapy for Fracture Prevention. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(6):465-73.
16. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1013-22.
17. Lakatos P, Takacs I, Marton I, et al. A Retrospective Longitudinal Database Study of Persistence and Compliance with Treatment of Osteoporosis in Hungary. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(3):215-25.
18. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):209-17.
19. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996;348(9041):1535-41.
20. Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. *Rheumatologie.* Praha: Maxdorf Jessenius; 2018. 733 p.
21. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.