

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

22.

RACIONÁLNA FARMAKOTERAPIA OSTEOPORÓZY

Definícia

Osteoporóza sa definuje ako metabolické ochorenie skeletu, charakterizované nízkou kostnou hmotou, poruchou mikroarchitektúry s následným zvýšením jej fragility a rizika zlomenín (SZO).

Osteoporóza môže byť:

- **primárna** (pri neprítomnosti známych chorôb, resp. iných stavov vedúcich k postihnutiu kostí), delí sa na postmenopauzálnu a senilnú.
- **sekundárna** (ako dôsledok iného ochorenia).

Výskyt

Prevalencia osteoporózy v strednej Európe sa odhaduje na cca 7 %. Ženy nad 50 rokov majú riziko vzniku zlomeniny osteoporotickej genézy až 40 %. Riziko fraktúry v oblasti proximálneho konca femuru sa uvádza 15 - 17 %, v oblasti chrbtice 32 % a v oblasti predlaktia 15 %.

Diagnostika

Diagnostika osteoporózy je založená na meraní kostnej hustoty pomocou kostných denzitometrov. Zlatým štandardom v diagnostike osteoporózy, ako aj v monitorovaní priebehu kostných zmien je dvojenergetická rtg denzitometria v oblasti lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru (DXA). Periférnu jednofotónovú röntgenovú denzitometriu, ultrazvukovú denzitometriu a kvantitatívnu počítačovú tomografiu je možné využiť v diagnostike osteoporózy, správnosť merania je však nižšia a závislá od typu prístroja. Sú menej vhodné na monitorovanie účinnosti liečby osteoporózy.

Výsledky merania kostnej denzity sa uvádzajú v percentách, resp. častejšie ako T skóre, ktoré vyjadruje počet štandardných odchýliek (SD) od denzity mladých zdravých jedincov rovnakého pohlavia.

Na základe T skóre SZO odporúča nasledovné rozdelenie (platí pre ženy v postmenopauze):

	T skóre (SD)
Norma	od -1 do +1
Osteopénia	-1 až -2,5
Osteoporóza	menej ako -2,5

Pokles denzity o jednu štandardnú odchýlku zdvojnásobuje riziko vzniku zlomeniny. Pri hodnotení je potrebné zohľadniť aj možnosť falošne negatívnych vý-

sledkov v dôsledku koincidencie s osteoproduktívnymi zmenami, fraktúrami resp. kalcifikáciami v meranom úseku skeletu.

Nameraná nízka denzita neznamená automaticky diagnózu osteoporózy. V indikovaných prípadoch je potrebná diferenciálna diagnostika iných stavov pomocou ostatných zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení.

Röntgenologické vyšetrenie nie je vhodné na včasnú diagnostiku postmenopauzálny osteoporózy, jeho význam je najmä v diagnostike osteoporotických fraktúr (posúdenie deformít vertebrálnych stavcov) a v diferenciálnej diagnostike iných ochorení skeletu.

Röntgenologické prejavy osteoporózy - fraktúry a deformity stavcov, objektivizované príslušnými indexmi potvrdzujú diagnózu osteoporózy a nie je nutné následné denzitometrické vyšetrenie.

Vyšetrenie markerov kostného obratu umožňuje odlíšiť osteoporózu s vysokým a nízkym kostným obratom. Pacienti s vysokým kostným obratom strácajú viac ako 3,5 % kostnej hmoty ročne. Ich význam je predovšetkým v monitorovaní efektívnosti liečby.

PREVENIA A LIEČBA OSTEOPÉNIE

Primárnym cieľom prevencie a liečby je redukcia rizika fraktúr. Preventívne opatrenia je potrebné začať u pacientov s denzitometricky verifikovanou osteopéniou (T skóre medzi -1 SD a -2,5 SD) a u pacientov s prítomnosťou rizikových faktorov pre vznik osteoporózy.

Fyzická aktivita

Pravidelná denná fyzická aktivita antigravitačného charakteru má priaznivý vplyv na kostnú denzitu a zlepšuje pohybovú koordináciu s následným znížením rizika pádu.

Posilňovanie svalstva chrbta a stehien má význam v absorpcii energie pádu a tým nepriamo znižuje riziko zlomeniny. U pacientov s častými pádmi je možné použiť protektor bedra. Jeho pravidelné nosenie môže znížiť riziko zlomeniny proximálneho femuru o 15 - 20 percent.

Kalcium

Adekvátny príjem vápnika je nevyhnutnou podmienkou prevencie a terapie osteoporózy.

Suplementácia kalcium a vitamínom D vedie k významnej redukcii výskytu osteoporotických fraktúr,

pričom najvýraznejší efekt je možné očakávať u starších ľudí, v dôsledku ovplyvnenia sekundárnej hyperparatyreózy.

Optimálny denný príjem vápnika je v jednotlivých obdobiach vývoja rôzny. SZO odporúča denný príjem kalcia 1000 až 1500 mg.

V prípade, že pacient nedokáže prijať odporúčané množstvo kalcia v strave (laktózová intolerancia, hyperlipoproteinémia a pod.) je indikovaná suplementácia pomocou prípravkov vápnika. Pri ich indikácii je potrebné vziať do úvahy množstvo využiteľného kalcia v prípravku a prítomnosť eventuálnej poruchy gastrointestinálneho traktu (malá digestia, malá absorpcia). Podávanie kalcia je vhodné k jedlu resp. po jedle, nakoľko kyslé prostredie umožňuje jeho disociáciu. Suplementácia by mala byť kontinuálna a dlhodobá.

Nežiaduce účinky: denný prívod kalcia v odporúčaných dávkach sa považuje za bezpečný. Riziková skupinu predstavujú pacienti s hyperkalcémiou, hyperkalcémiou a nefrolitiázou. Pred začatím liečby je preto potrebné zohľadniť všetky kontraindikácie a v indikovaných prípadoch zabezpečiť potrebné monitorovanie terapie.

Vitamín D

Deficit vitamínu D je pomerne častý. Jeho suplementácia spolu s vápnikom znižuje riziko vzniku fraktúry krčku femuru. Indikovaný je u stavov, kde je možné predpokladať, resp. dokázať jeho deficit (najmä v zimných mesiacoch). Odporúčaná dávka je 400 - 800 IU denne. U pacientov, kde nie je zaručená dostatočná spolupráca je možné podávať nárazovo vysoké dávky. Liečba vitamínom D by mala byť dlhodobá najmä v zimných mesiacoch.

Podávanie aktívnych metabolitov vitamínu D, kalcitriolu a alfacalcidolu, má aj priamy vplyv na osteoblastickú aktivitu.

Nežiaduce účinky: pri vysokých denných dávkach sa môže vyskytnúť hyperkalcémiia. Pred začatím liečby je potrebné vyšetriť kalcémiu a 24-hodinovú kalcémiu. Počas liečby (najmä aktívnymi metabolitmi vitamínu D) je vhodné monitorovanie kalcémiie v cca 3 až 6 mesačných intervaloch.

Hormonálna substitučná liečba (HSL)

Estrogény ovplyvňujú kostný metabolizmus komplexne. Najdôležitejším účinkom je zníženie kostnej resorpcie. Dnes používané liekové prípravky obsahujú ekvivalentné množstvo estrogénov potrebné na prevenciu a liečbu osteoporózy.

Gestagény významnejšie neovplyvňujú kostný metabolizmus.

Napriek dlhoročným skúsenostiam s používaním HSL chýbajú zatiaľ štúdie spĺňajúce kritériá 'evidence based medicine', ktoré by potvrdili redukciu rizika fraktúr. Viaceré prevažne retrospektívne štúdie však tento efekt potvrdili.

HSL je indikovaná na prevenciu aj liečbu osteoporózy.

K prínosom HSL patria:

- ovplyvnenie klimakterického syndrómu,
- ovplyvnenie lipidového profilu (primárna prevencia ICHS),
- predpokladaný vplyv na zníženie výskytu kolorektálneho karcinómu a Alzheimerovej demencie.

Nežiaduce účinky: na základe súčasných vedomostí možno konštatovať, že estrogénna substitúcia užívaná dlhší čas (vo väčšine štúdií je to nad 10 rokov) je spojená so vzostupom rizika karcinómu prsníka.

U žien dlhodobo liečených estrogénmi bez aplikácie gestagénov stúpa riziko endometriálneho karcinómu. Estrogénna substitúcia spolu so sekvenčne, alebo kontinuálne podávanými gestagénmi však toto riziko výrazne znižuje.

HSL zvyšuje riziko tromboembolickej choroby 3 až 4 násobne.

Absolútne kontraindikácie HSL:

- neliečený karcinóm endometria,
- neliečený karcinóm prsníka,
- ťažké, aktívne poškodenie pečene,
- akútna hlboká flebotrombóza,
- krvácanie z maternice nejasného pôvodu.

U pacientiek liečených HSL sú potrebné pravidelné samovyšetrenia prsníkov, gynekologické a mamografické kontroly v ročných intervaloch. V prípade dlhšie trvajúcej imobilizácie je vzhľadom na riziko tromboembolickej choroby potrebné liečbu prerušiť.

Dostupné preparáty v rôznych aplikačných formách (tablety, náplaste, gély, injekcie, nazálny spray) umožňujú individuálny prístup pri aplikácii HSL.

POSTUP LIEČBY OSTEOPÉNIE

1. Eliminovať odstrániteľné rizikové faktory osteopénie.

Najzávažnejšie rizikové faktory:

- a/ nízky vek v čase stanovenia diagnózy,
- b/ ženské pohlavie a stav po menopauze (najmä predčasnej, včítane stavov po ovariectómii),
- c/ prekonaná osteoporotická fraktúra (po minimálnej traume alebo spontánna),
- d/ prítomnosť ochorení spôsobujúcich zvýšené odbúravanie kostnej hmoty (endokrinné, gastrointestinálne, reumatické, obličkové a iné ochorenia),
- f/ dlhodobá liečba kortikoidmi, antikonvulzívmi, anti-koagulantmi, tyroidálnymi hormónmi,
- g/ rýchly kostný obrat (dokázaný vyšetrením kostných markerov) alebo denzitometricky verifikovaný rýchly pokles kostnej denzity v posledných rokoch,
- h/ pozitívna rodinná anamnéza fraktúry (najmä fraktúra krčku femuru u matky),
- i/ sklon k pádom,
- j/ nízka telesná hmotnosť (BMI pod 19),
- k/ fajčenie a abusus alkoholu.

2. Redukovať riziko pádov (architektonické bariéry, vplyv sedatív, poruchy zraku, závraty).

3. Zabezpečiť primeranú fyzickú aktivitu, adekvátny príjem kalcia a vitamínu D.

4. Udržiavať kalcémiu vo fyziologickom rozpätí 2-3 mg/kg/deň. Ak je kalcémiia pod 1 mg/kg/deň (bez tiažidovej liečby) podať kalcium a vitamín D. Ak je kalcémiia nad 4 mg/kg/deň (bez kalcia a vitamínu D) obmedziť soľ, podať tiažidy (kalcémiia v mg/kg/deň = kalcémiia v mmol/deň x 40 / hmotnosť v kg).

5. HSL je indikovaná u osteopénie u žien do 65 rokov s anamnézou rizikových faktorov a rýchlym kostným úbytkom (pokles denzity o viac ako 3 % ročne), alebo s vysokým kostným obratom. Jej indikácia je vhodná najmä vtedy, ak očakávame aj uplatnenie neskeletálnych prínosov HSL a po starostlivom zvážení potenciálnych rizík liečby.

Kontrola kostnej denzity je potrebná po 2 až 3 rokoch, alebo pri plánovanom ukončení HSL.

PREVENCIA A LIEČBA OSTEOPORÓZY

U pacientov s dokázanou osteoporózou je potrebné zaviesť opatrenia uvedené v časti venovanej prevencii a liečbe osteopénie.

Antiresorpčná liečba (bisfosfonáty, raloxifén, kalcitonín) je indikovaná u pacientov s denzitometricky dokázanou osteoporózou alebo röntgenologicky verifikova-

nou fraktúrou, ktorá vznikla po minimálnej traume.

Nameraná kostná denzita predstavuje východiskové kritérium pri rozhodovaní o začatí terapie. Nie je však jedinou indikáciou na začatie antiresorpčnej liečby.

Potrebné je zohľadniť predovšetkým rizikový profil pacientky, iné neskeletálne prínosy liečby, ako aj jej potenciálne nežiaduce účinky.

Redukcia rizika osteoporotických fraktúr bola potvrdená pri liečbe kalcium a vitamínom D₃, alendronátom, kalcitonínom, raloxifénom a v poslednej dobe rizedronátom a parathormónom. Názory na redukcii rizika vzniku zlomenín pri liečbe estrogénmi, fluoridmi a etidronátom nie sú v súčasnosti jednoznačné.

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty predstavujú antiresorpčne pôsobiace liečivá, ktoré ovplyvňujú kostnú remodeláciu.

V SR sú v súčasnosti na liečbu osteoporózy registrované prípravky etidronátu, alendronátu a rizedronátu. Priaznivý vplyv na redukcii výskytu fraktúr (stavce, krčok femuru) bol potvrdený u alendronátu a rizedronátu.

Alendronát a rizedronát signifikantne redukovali výskyt osteoporotických fraktúr u pacientov s osteoporózou indukovanou glukokortikoidmi. Alendronát je efektívny aj v liečbe osteoporózy u mužov.

Nežiaduce účinky: výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe alendronátom nebol signifikantne odlišný oproti placebovej skupine. Najzávažnejším nežiaducim účinkom alendronátu býva iritácia sliznice pažeráka. Pri liečbe rizedronátom nebol pozorovaný vyšší výskyt gastrointestinálnych komplikácií.

Kalcitonín

Kalcitonín inhibuje aktivitu osteoklastov. Nosový spray v dennej dávke 200 IU kalcitonínu viedol k redukcii výskytu nových vertebrálnych fraktúr. Výhodou preparátu je jeho výrazný analgetický efekt.

Nežiaduce účinky: pri liečbe kalcitonínom neboli pozorované závažnejšie nežiaduce účinky. Medzi zriedkavé a nezávažné nežiaduce účinky patrí rinitída po intranazálnej aplikácii a začervenanie v mieste vpichu po parenterálnej aplikácii.

Selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM)

Ide o novú skupinu látok, ktoré pôsobia ako agonisty estrogénov na kosť a srdcovocievny systém a ako ich antagonisty v účinku na prsník a maternicu. Hlavným predstaviteľom tejto skupiny liekov je raloxifén. Liečba raloxifénom viedla k poklesu rizika vertebrálnych fraktúr. Navyše sa pozorovala redukcii výskytu karcinómu prsníka a pokles sérových koncentrácií cholesterolu a triacylglycerolov.

Nežiaduce účinky: liečba raloxifénom môže viesť k zvýrazneniu postmenopauzálnych návalov a vzniku krčov v lýtkach. Riziko vzniku tromboembolickej choroby je porovnateľný s liečbou estrogénmi.

Tiazidové diuretiká

U pacientov s hyperkalcémiou je vhodné doplnenie liečby preparátmi zo skupiny tiazidových diuretik, ktoré znižujú vylučovanie kalcia obličkami.

Fluoridy

Fluoridy patria k stimulátorom tvorby kostnej hmoty. Dávky používané v minulosti vyvolávali výrazný nárast kostnej hmoty, ale paradoxne zvyšovali riziko vzniku zlomenín. V súčasnosti sa preto odporúčajú

dávky do 15 mg elementárneho fluóru. Redukcia rizika vzniku zlomenín nebola pri liečbe fluoridmi jednoznačne dokázaná.

Nežiaduce účinky: liečba fluoridmi môže viesť k vzniku fluorózy a ťažkostiam zo strany gastrointestinálneho traktu. GIT toxicita fluoridov sa znížila zavedením nových preparátov na báze fluorofosfátov.

Parathormón

Intermitentne podávaný parathormón je jediným liekom stimulujúcim novotvorbu kostnej hmoty, u ktorého bol preukázaný efekt na redukcii výskytu vertebrálnych fraktúr. Optimálna sa javí jeho kombinácia s liekmi inhibujúcimi osteoresorpciu. Preparát parathormónu zatiaľ nie je na našom trhu k dispozícii.

POSTUP LIEČBY OSTEOPORÓZY

1. Eliminovať odstrániteľné rizikové faktory osteoporózy.
2. Redukovať riziko pádov.
3. Zabezpečiť primeranú fyzickú aktivitu, adekvátny príjem kalcia a D vitamínu.
4. Udržovať kalciiúriu vo fyziologickom rozpätí (viď postup u pacientov s osteopéniou).
U pacientov vo vyššom veku zvyčajne postačuje zabezpečenie uvedených opatrení.
5. Kalcitriol predstavuje liek prvej voľby u pacientov s renálnou osteodystrofiou a u stavov s poruchou hydroxylácie vitamínu D.
6. Liečba estrogénmi (viď postup u pacientiek s osteopéniou). U pacientiek s osteoporózou a vysokým rizikom vzniku fraktúr, resp. už prítomnými fraktúrami, je HSL menej účinná. Vhodné je použiť lieky s jednoznačne dokázaným efektom na redukcii fraktúr.
Nehormonálna antiresorpčná terapia je indikovaná aj u pacientiek, u ktorých je HSL kontraindikovaná, resp. netolerovaná. Pri indikácii jednotlivých terapeutických modalít je potrebné zvážiť príslušné špecifiká.
7. Bisfosfonáty preferenčne indikujeme u pacientov s vysokým rizikom vzniku fraktúry proximálneho konca femuru. Alendronát nie je vhodné podávať pacientom s ochoreniami pažeráka. Dodržanie opatrení uvádzaných v príbalovom letáku minimalizuje výskyt nežiaducich účinkov v oblasti horného GITu.
8. Kalcitonín preferenčne indikujeme u pacientov s výrazným algickým syndrómom v dôsledku osteoporózy.
9. Raloxifén preferenčne indikujeme u pacientiek s rizikom karcinómu prsníka a hypercholesterolémiou. Nie je vhodný u pacientiek s klimakterickým syndrómom a vysokým rizikom tromboembolickej choroby.
10. Fluoridy je možné zvážiť u pacientiek so senilnou osteoporózou pri nedostatočnom efekte antiresorpčnej liečby (výskyt nových fraktúr a signifikantný pokles kostnej denzity).

MONITOROVANIE EFEKTÍVNOTI LIEČBY:

- hodnotenie klinického stavu,
- výskyt nových zlomenín (ich výskyt v 2. roku liečby je indikáciou naprehodnotenie liečby),
- efekt na kostnú denzitu (najskôr po 1 roku, optimálne po 2 rokoch liečby) a/alebo na pokles kostných markerov po 3 až 6 mesiacoch liečby,
- monitorovanie bezpečnosti liečby.
Liečba osteoporózy musí byť dostatočne dlhá (3 a viac rokov).

LITERATÚRA

1. Eastell, R.: *Drug therapy: treatment of postmenopausal osteoporosis*. *NEJM*, 338, 1998, s. 736-746.
2. Eddy, D.M., Johnston, C.C., Cummings, S.R. a spol.: *Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost – effectiveness analysis*. *Osteoporosis International*, 8, 1998, s. 1-88.
3. Epstein, S.: *Postmenopausal osteoporosis: fracture consequences and treatment efficacy vary by skeletal site*. *Aging. Clin. Exp. Res*, 12, 2000, s. 330-341.
4. Genant, H. K., Cooper, C., Poor, G. a spol.: *Interim Report and Recommendation of the WHO task-force for Osteoporosis*. *Osteoporosis International*, 10, 1999, s. 259-265.
5. Hochberg, M.: *Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A review of recent controlled trials of antiresorptive agents*. *Drugs and Aging*, 17, 2000, s. 317-330.
6. Meunier, P., Delmas, P., Eastell, R.: *Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines*. *Clinical Therapeutics*, 21, 1999, s. 1025-1043.
7. Meunier, P.J.: *Evidence – based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials*. *IJCP*, 53, 1999, s.1-7.
8. Spustová, V. (Ed.): *Osteoporóza*. Bratislava, SAP 1998, 128s.
9. Štěpán J.: *Osteoporóza v praxi*. Praha; Triton, 1997, 156s.
10. Whitehead, M. (Ed.): *The prescriber's guide to hormone replacement therapy*. The Parthenon Publishing Group, New York, London, 1998, 208 s.

A u t o r i : Doc. MUDr. Juraj Payer, CSc., MUDr. Zdenko Killinger, PhD., *MUDr. Pavol Masaryk, CSc.
1. interná klinika LFUK a FN Bratislava, *VOÚRCH Piešťany

R e c e n z e n t i: Prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, DrSc., ÚPKM, Bratislava
Prof. MUDr. Karol Holomáň, CSc., LFUK, Bratislava
Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., VOÚRCH, Piešťany
Prof. MUDr. Viera Spustová, DrSc., ÚPKM, Bratislava
Prof. MUDr. Pavol Švec, DrSc., FaFUK, Bratislava
Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SPAM, Bratislava
Prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LFUK, Bratislava
PharmDr. Lívia Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie NsP, Nitra
Prof. MUDr. Vladimír Krčméry, DrSc., FZaSP TV, Trnava
MUDr. Ján Kochan, VŠZP, Bratislava
MUDr. Jaroslav Letkovský, CHZP Apollo, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Halcko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Rudolf Štefanovič, Ján Šipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel/Fax: 02/5477 6683