

# Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II

## ČÁST DRUHÁ

(pracovní verze)

Zpracovali členové výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, v březnu 2007.

Koordinátor materiálu: J. Rosa.

Pracovní skupina SMOS pro přípravu materiálu: M. Bayer, J. Jeníček, I. Kučerová, V. Palička, Š. Kutílek, J. Rosa

Korespondence: MUDr. Jan Rosa, Osteocentrum DC Mediscan, 14800 Praha 11, e-mail: rosaj@mediscan.cz

### Farmakologická terapie

#### Hormonální substituční léčba ATC skupina

G03FA01, G03FA12, G03FA14, G03FB05, G03FB08, G03FB09, G03CA03, G03CA03, G03HB01, G03DC05

#### Indikační skupina

Hormonální substituční léčba (HRT)/estrogenní substituční léčba (ERT) u žen po menopauze s příznaky deficitu estrogenu.

Prevence osteoporózy u žen po menopauze se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin s intolerancí nebo kontraindikací jiných léčivých přípravků schválených pro prevenci osteoporózy.

Léčba klimakterických obtíží a prevence osteoporózy (tibolon).

#### Dostupné formy

Estrogeny pro celkové terapeutické podání jsou v ČR dostupné ve dvou typech (estradiolvalerát, 17 $\beta$ -estradiol) a několika aplikačních formách (perorální, transdermální, gelová, podkožní implantát).

Zvláštní skupinu v hormonální léčbě zastupuje tibolon – selektivní regulátor tkáňové estrogenní aktivity (STEAR), aplikovaný v dávce 2,5 mg denně.

Trendem v hormonální léčbě jsou nízkodávkované preparáty [1] a preparáty s moderními gestageny s přidáním efektem [2].

#### Účinnost

Efekt HRT/ERT na skelet je dávkově závislý. I nízkodávkovaná HRT/ERT dokáže zabránit poklesu BMD [10], přičemž nízké dávky estrogenu jsou účinné i v ovlivnění klimakterického syndromu [11].

Údaje o vlivu HRT/ERT na snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin pocházejí z velice rozdílných populačních vzorků, často z klinických studií, které primárně sledovaly jiné terapeutické cíle. Většina těchto studií hodnotila pouze malé počty pacientů. Proto řada malých studií, v důsledku nedostatečné statistické síly, prokazovala

pouze nevýznamné efekty a v tomto kontextu je nutno interpretovat i výsledky malé studie prokazující významné snížení rizika zlomenin obratlových těl (RR 0,39; 95% CI 0,16–0,95) [16].

Přínosnější informace poskytly dvě velké prospektivní, placebem kontrolované studie postavené k průkazu účinku HRT/ERT na riziko koronárních příhod (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study – HERS) [17], resp. na hlavní zdravotní přínosy a rizika (Women's Health Initiative – WHI) [5]. Tyto studie nezařazovaly pacientky s osteoporózou či rizikovými faktory zlomenin. Ve studii HERS nebyl pozorován rozdíl ve výskytu zlomenin proximálního femuru (RR 1,1; 95% CI 0,49–2,50) ani všech zlomenin (RR 0,95; 95% CI 0,75–1,21). Aplikace kombinované HRT ve studii WHI však vedla k významnému snížení rizika zlomenin proximálního femuru (RR 0,66; 95% CI 0,45–0,98), zlomenin obratlů (RR 0,66; 95% CI 0,44–0,98) i všech zlomenin souhrnně (RR 0,76; 95% CI, 0,69–0,85) [12]. Výsledky estrogenní větve WHI (4) po 6,8 letech léčby ukázaly v porovnání s placebem statisticky významně snížené riziko zlomenin obratlů (RR 0,62; 95% CI 0,42–0,93) a proximálního femuru (RR 0,61; 95% CI 0,41–0,91).

Tibolon zvyšuje BMD bederní páteře i proximálního femuru po dobu až 8 let [14].

První uvolněné výsledky studie LIFT (Long term Intervention on Fractures with Tibolone) potvrdily účinnost tibolonu v prevenci zlomenin obratlů u žen s postmenopauzální osteoporózou [6].

#### Dávkování a doba podávání

K prevenci osteoporózy by mělo být podávání estrogenu zahájeno co nejdříve po menopauze a mělo by být dlouhodobé. Dávka estrogenu je individuální a měla by být volena dle klinického stavu pacientky. U žen se zachovanou délkou musí být podávání estrogenu doprovázeno podáváním gestagenů. Zvláštní význam má podávání estrogenu u žen s předčasnou menopauzou nebo po kastraci ve fertilním věku. Rizika léčby se liší v případě samotné estrogenní léčby a léčby kombinované, resp. při zahájení léčby v časně a pozdní menopauze [3].

### Vedlejší účinky a rizika léčby

Výsledky randomizovaných kontrolovaných studií, především studie HERS, resp. WHI a epidemiologické studie Million Women Study (MWS), dokládají stejný, resp. zvýšený výskyt koronárních a cerebrovaskulárních příhod [4,5,7,13], zpochybnily přínos HRT/ERT v prevenci kardiovaskulárních příhod. To vedlo ke změně doporučení odborných společností i regulačních orgánů týkajících se užívání HRT/ERT [8,18]. Podrobnější analýzou estrogenní větve studie WHI bylo zjištěno, že ženy ve věku 50–59 let (tedy pacientky, jimž je HRT/ERT v indikaci klimakterických obtíží předepisována nejčastěji), měly při užívání estrogenů riziko kardiovaskulárních příhod ve srovnání s placebovou skupinou obdobné nebo nevýznamně nižší [9,20].

Zvýšení rizika výskytu karcinomu prsu v závislosti na délce užívání HRT je dobře doloženo [15]. Ve studii WHI u žen s kombinovanou HRT bylo riziko karcinomu prsu hraničně významně zvýšeno (RR 1,26; 95% CI 1,00–1,51) po pětileté léčbě [5]. U žen léčených samotnými estrogény byl trend ke snížení rizika o 23 % (RR 0,77; 95% CI 0,59–1,01) [4].

Aplikace perorální ERT je spojena s vzestupem rizika žilních tromboembolických příhod (RR 3,5; 95% CI 1,8–6,8) zatímco transdermální ERT nebyla spojena se zvýšením rizika TEN (RR 0,9; 95% CI 0,5–1,6) [19].

Dlouhodobá bezpečnost léčby tibolonem byla ve studii LIFT zpochybněna významně vyšším výskytem cévních mozkových příhod u léčených patientek [6], jejichž průměrný věk byl 68 let. Definitivní výsledky studie LIFT zřejmě potvrdí, že ani tibolon nelze z tohoto důvodu v indikaci léčby osteoporózy v pozdní postmenopauze a seniu plošně doporučovat.

### Kontraindikace

Neléčený karcinom prsu, neléčený karcinom endometria, akutně probíhající flebotrombóza, akutně probíhající zánět jater, nediagnostikované gynekologické krvácení.

### Souhrn

Dlouhodobé užívání ERT/HRT zřejmě snižuje riziko zlomenin u zdravých postmenopauzálních žen. V léčbě prokázané osteoporózy se v současnosti význam estrogenů snižuje. Léčba tibolonem je u postmenopauzálních žen s osteoporózou spojena se snížením rizika zlomenin obratlových těl. U postmenopauzálních žen je pozdní zahájení zejména estrogen-gestagenní HRT i tibolonu zatíženo jistým kardiovaskulárním rizikem.

Vhodnou indikací estrogenů i tibolonu zůstává prevence osteoporózy u žen časné po menopauze, které jsou v dlouhodobém výhledu osteoporózou ohroženy. Pro tuto věkovou skupinu je v dané indikaci možné hormonální substituční léčbu i podávání tibolonu považovat za relativně bezpečné. Délka užívání je individuální.

- Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AR. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. *Climacteric* 2002;5:135–139.
- Warning L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 beta-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2004;7:103–111.
- Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone re-

placement therapy in younger and older women, a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.

- The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1701–1712.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
- Cummings SR. LIFT study is discontinued. *BMJ* 2006;332:667.
- Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–427.
- www.sukl.cz
- Faït T, Vokrouhlická J, Vrablík M et al. Současné postavení hormonální substituční terapie. *Čas Lék Čes* 2004;143:447–452.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443–451.
- Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, et al. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005;105:779–787.
- Caulley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;13:1729–1738.
- Naftolin F, Taylor HS, Karas R et al. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;6:1498–1500.
- Kenemans P, Speroff L, Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005;51:21–28.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet* 1997;350:419–427.
- Lufkin EG, Riggs LB. Three-Year Follow-up on Effects of Transdermal Estrogen. *Ann Int Med* 1996;125:77.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605–613.
- Skouby SO, Barlow D, Samsioe G, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy. *Maturitas* 2004;48:19–25.
- Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G, on behalf of the ESTrogen and Thrombo-Embolic Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428–432.
- Rossouw JE, Prentice RI, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–1477.

### Alendronát

### ATC skupina M05BA04

Alendronát je zástupcem skupiny bisfosfonátů druhé generace, které ve své molekule obsahují atom primárně vázaného dusíku. Vazba na kostní minerál patří mezi všemi bisfosfonáty k nejpevnějším.

Preparát je od roku 1996 k dispozici ve formě tablet obsahujících 10 mg sodné soli kyseliny alendronové k dennímu užívání, od roku 2001 i ve formě tablet obsahujících 70 mg účinné látky k užívání 1x týdně.

### Indikační skupina

Léčba osteoporózy postmenopauzálních žen. Léčba snižuje riziko zlomenin obratlových těl a proximálního femuru.

### Účinnost na skelet

Alendronát u postmenopauzálních žen s osteoporózou snižuje úroveň markerů kostní remodelace o 50–80 % [1–3].

Třiletá léčba alendronátem v dávce 10 mg denně vede k vzestupu denzity kostního minerálu (BMD) o 8,8 % na bederní páteři a o 5,9 % na krčku femuru [4].

Vliv léčby alendronátem na riziko zlomenin byl zkoumán v řadě klinických studií. Základní data poskytly 2 studie FIT (Fracture Intervention Trial). V těchto studiích užívaly pacientky během prvních dvou let dávku 5 mg alendronátu denně, po dobu zbývajících dávkou dvojnásobnou (10 mg denně).

Ve studii s pacientkami s nízkým množstvím kostní hmoty bez předchozích zlomenin obratlových těl (FIT II, n = 4432) čtyřletá léčba alendronátem snížila ve srovnání s placebem riziko zlomenin obratlových těl o 44 % (RR 0,56; 95% CI 0,39–0,80) [5]. Ve studii s pacientkami s osteoporózou manifestovanou  $\geq 1$  zlomeninou obratlového těla (FIT I, n = 2 027) tříletá léčba alendronátem vedla ke snížení výskytu zlomenin obratlových těl o 47 % (RR 0,53; 95% CI 0,41–0,68) a zlomenin distálního předloktí o 48 % (RR 0,52; CI 95% 0,31–0,87). Studie byla předčasně ukončena pro dosažení statistické významnosti ve snížení výskytu zlomenin proximálního femuru (snížení relativního rizika o 51 %; RR 0,49; 95% CI 0,23–0,99) po 2,9 letech [6]. Ve studii FOSIT, primárně cílené na průkaz zvýšení BMD, bylo po roční léčbě alendronátem v dávce 10 mg denně ve srovnání s placebem pozorováno snížení rizika neobratlových zlomenin o 47 % (RR 0,53; 95% CI 0,1–0,7) [7].

Metaanalýza zahrnující pacientky s osteoporózou dle kritérií Světové zdravotnické organizace (BMD T-skóre  $\leq -2,5$  SD nebo přítomnost osteoporotické zlomeniny obratlového těla a nízké množství kostní hmoty), do níž bylo zařazeno 3 658 pacientek ze studií FIT, které těmito kritériím vyhověly, ukázala snížení rizika zlomenin obratlových těl o 48 % (RR 0,52; 95% CI 0,42–0,66), symptomatických zlomenin obratlových těl o 45 % (RR 0,55; 95% CI 0,36–0,82) a zlomenin proximálního femuru o 53 % (RR 0,47; 95% CI 0,26–0,79) po tříleté léčbě [8]. Terapeutická ekvivalence alendronátu aplikovaného 1x týdně v dávce 70 mg, 35 mg 2x týdně a alendronátu v denní dávce 10 mg byla prokazována srovnáním vlivu na náhradní markery účinnosti, tj. na BMD a markery kostní remodelace, v roční dvojité zaslepené multicentrické studii s ženami s postmenopauzální osteoporózou s prodloužením na další rok [9]. Vzestup BMD a míra suprese kostní remodelace byly v jednotlivých léčebných skupinách obdobné.

#### Dávkování a doba podávání

Léčba by měla být dlouhodobá. Účinky dlouhodobého podávání alendronátu pocházejí výlučně ze studií zkoumajících efekty denního podávání. U pacientek s osteoporózou bez předchozích zlomenin obratlových těl snižuje léčba alendronátem riziko první zlomeniny obratle po dobu čtyřletého sledování. U pacientek s osteoporózou, která se již manifestovala zlomeninou obratlového těla, bylo snížení rizika zlomenin obratlů a některých neobratlových fraktur pozorováno během tříletého období.

Vliv na BMD a markery kostní remodelace byly sledovány v rámci sedmileté, resp. desetileté extenze studie III. fáze [4]. Desetiletá léčba vedla k udržení nárůstů BMD získaných v prvních 3–5 letech podávání. Po ukončení pětileté léčby alendronátem je úroveň kostní remodelace suprimována minimálně po další 4 roky [10,11].

Studie FLEX (FIT Long-term EXtension) byla prodloužením studie FIT o observační periodu, v jejímž rámci byl srovnán vliv soustavné desetileté léčby alendronátem a léčby trvající 5 let s následným pětiletým obdobím bez léčby. Vedle efektů na BMD bylo zjištěno, že riziko zlomenin není ve srovnání s pacientkami, které léčbu po 5 letech přerušily, při soustavném desetiletém užívání alendronátu významně sníženo (morfometrické zlomeniny obratlů: RR 0,87, 95%

CI 0,61–1,25; neobratlové zlomeniny: RR 1,0, 95% CI 0,76–1,32) [12]. Zpravidla bývá doporučováno podávat alendronát 3–4 roky, tedy po dobu, během níž bylo v rámci klinických studií prokazováno snížení výskytu zlomenin.

#### Vedlejší účinky a kontraindikace:

V randomizovaných klinických placebem kontrolovaných studiích s alendronátem byl výskyt nežádoucích příhod obdobný v léčených a placebových skupinách [13]. V souvislosti s léčbou alendronátem v klinické praxi byly popsány ezofagitidy, vč. těžkých ulcerativních forem [14], mírná hypokalcémie a hypofosfosfatémie. Lék by proto neměl být užíván u pacientů s chorobami jícnu a dalšími stavy spojenými s poruchou vyprazdňování jícnu, u pacientů neschopných vertikální polohy po dobu 30 minut, s hypokalcémií a těžkou nedostatečností ledvin (GF < 35 ml/h). Nejčastějším důvodem vysazení v klinické praxi je dyspepsie, nauzea, zvracení a bolesti břicha [15].

Ze srovnání dávek 70 mg týdně a 10 mg denně vyplývá nižší výskyt závažných nežádoucích gastrointestinálních příhod při užívání týdenní dávky [16].

Příčiny diskrepance mezi daty z klinických studií a pozorováním z klinické praxe mohou spočívat v porušení instrukcí pro užívání léku či současném užívání nesteroidních antirevmatik [17]. Vzácně se uvádí skleritida, uveitida, synovitida.

#### Souhrn

Účinnost alendronátu ve smyslu snížení výskytu zlomenin byla prokázána u pacientek s postmenopauzální osteoporózou bez ohledu na přítomnost osteoporotických zlomenin obratlových těl. Účinnost ve smyslu snížení rizika zlomenin proximálního femuru byla prokázána u starších pacientek s manifestovanou osteoporózou. Absolutní snížení rizika zlomenin při léčbě alendronátem se zvyšuje s věkem. Účinnost je vyšší u pacientek s BMD krčku femuru  $\leq -2,5$  [18].

1. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, et al. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2000;11:295–303.
2. Garnero P, Shin WJ, Gineys E, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1693–1700.
3. Štěpán JJ, Vokrouhlická J. Comparison of biochemical markers of bone remodeling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clinica Chimica Acta* 1999;288:121–135.
4. Liberman U, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;333:1437–1443.
5. Cummings SR, Black DM, Thompson TE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–2082.
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–1541.
7. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al., Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999;9:461–468.
8. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118–4124.
9. The alendronate once-weekly study group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988–1996.
10. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year



treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109–3115.

11. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189–1199.
12. Black D, Schwartz A, Ensrud K, et al. 5 year randomized trial of the long-term efficacy and safety of alendronate: the FIT long-term extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004;19(Suppl1):S45.
13. Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper Gastrointestinal Tract Safety Profile of Alendronate: The Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2000;160: 517–525.
14. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016–1021.
15. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int* 2003;14:507–514.
16. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:1–12.
17. Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. *Arch Int Med* 2001;161:107–110.
18. Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, et al. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:971–976.

## Risedronát

## ATC skupina M05BA07

Risedronát patří mezi aminobisfosfonáty se střední afinitou ke kosti [1]. Potlačení kostní remodelace a snížení markerů kostní remodelace o 35–60 % během prvních 6 měsíců léčby je jedním z faktorů podmiňujících snížení rizika zlomenin. Hlubší snížení kostního obrátu při léčbě risedronátem není spojeno s dalším ovlivněním rizika zlomeniny [2].

Risedronát je registrován v tabletách obsahujících 5 mg účinné látky k dennímu podávání, resp. 35 mg k podávání 1x týdně.

Klinické studie prokazující snížení rizika fraktur byly provedeny s denní dávkou risedronátu 2,5 a 5 mg. Týdenní forma risedronátu prokázala stejné účinky na BMD a kostní remodelaci jako denní dávka 5 mg [3,4].

### Indikace

Léčba postmenopauzální osteoporózy ke snížení rizika zlomenin obratlových těl, léčba manifestované postmenopauzální osteoporózy ke snížení rizika zlomeniny proximálního femuru.

### Účinnost

Vliv léčby risedronátem na snížení rizika obratlových zlomenin byl sledován v rámci tříleté studie VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy), která byla rozdělena do větve realizované v Severní Americe (VERT-NA) [5] a do větve mezinárodní (VERT-MN) [6]. Do studie byly zařazeny postmenopauzální ženy do 85 let věku, ve větvi VERT-NA nejméně s jednou prevalentní zlomeninou obratle, ve větvi VERT-MN nejméně s 2 prevalentními zlomeninami obratlů. Ve studiích VERT byl vliv na riziko zlomenin obratlů poměřován stanovením doby do první zlomeniny obratle.

Risedronát v dávce 5 mg denně zvýšil kostní denzitu oproti placebové skupině po 3 letech léčby o 5,4–5,9 % v bederní páteři, o 1,6–3,1 % v krčku femuru a o 3,3–6,4 % v trochanterické oblasti. Po prvním roce léčby se výskyt nových zlomenin obratlů snížil o 65 % (RR 0,35; 95% CI 0,19–0,62) ve větvi VERT-NA, resp. o 61 % (RR 0,39; 95%

CI 0,22–0,68) ve větvi VERT-MN. Po 3 letech léčby se riziko zlomeniny obratle snížilo o 41 % (RR 0,59; 95 % CI 0,43, 0,82) ve větvi VERT-NA a o 49 % (RR 0,51; 95% CI 0,36, 0,73,  $p < 0,001$ ) ve větvi VERT-MN. Kumulativní riziko zlomenin obratlových těl bylo tříletou léčbou sníženo o 38 % (VERT-NA), resp. 31 % (VERT-MN).

Výskyt nevertebrálních zlomenin byl tříletou léčbou redukován o 39 % (RR 0,61; 95% CI 0,39, 0,94,  $p = 0,02$ ) ve větvi VERT-NA, snížení rizika ve větvi VERT-MN nedosáhlo statistické významnosti.

Mezinárodní větev studie VERT byla prodloužena o 2 roky [7] a nadále kontrolována placebem. Studii dokončilo celkově 27 % zařazených pacientů, u nichž byl potvrzen pokračující vliv na snížení rizika zlomenin obratlů (4–5 rok léčby: snížení rizika zlomenin obratlů o 59 % (RR 0,41; 95% CI 0,21, 0,81). Snížení rizika nevertebrálních fraktur nebylo průkazné. Ukazatele kostní remodelace byly stacionární.

Prodloužení větve VERT-MN na 7 let dokončilo 136 žen. V této fázi byl risedronát podáván i v původní placebové skupině [8]. Výskyt zlomenin obratlů byl v léčených skupinách stacionární.

Ovlivnění rizika fraktur proximálního femuru bylo předmětem studie HIP (Hip Intervention Program) [9]. V první skupině pacientek ve věku 70–79 let s hlubokou osteoporózou krčku femuru, které užívaly dávku 2,5 nebo 5 mg risedronátu denně, bylo po 2 letech léčby ve srovnání s placebem prokázáno snížení rizika proximálního femuru o 40 % (RR 0,6; 95%CI 0,4, 0,9). Ve skupině žen starších 80 let s  $\geq 1$  neskeletálním rizikovým faktorem zlomeniny nebo prokázanou osteoporózou krčku femuru risedronát riziko zlomeniny proximálního femuru nesnížil (RR 0,8; 95% CI 0,6,1,2).

Dodatečnou analýzou výše uvedených studií (VERT-NA, VERT-MN a HIP) [10] bylo prokázáno snížení rizika nových zlomenin obratlů u žen starších 80 let s osteoporózou krčku femuru nebo  $\geq 1$  prevalentní zlomeninou obratlového těla. Užívání 5mg risedronátu denně bylo spojeno se snížením rizika nové zlomeniny obratle o 44 % (RR 0,56, 95% CI, 0,39–0,81) po 3 letech léčby. Snížení rizika nevertebrálních zlomenin nebylo průkazné.

### Dávkování

5 mg denně nebo 35 mg 1x týdně.

### Doba podávání

Účinnost z hlediska snížení rizika zlomenin byla prokazována po dobu 3–5letého trvání léčby.

### Vedlejší účinky a kontraindikace

Bezpečnost léčby risedronátem v dávce 5 mg denně byla hodnocena i histomorfometrickými vyšetřeními před zahájením léčby a po 3 a 5 letech léčby [5,11,12]. Vyšetření neprokázala poruchu mikroarchitektury kostí ani poruchy mineralizace.

Vedlejší účinky u 5 mg formy risedronátu [6] byly srovnatelné s placebem. Z gastrointestinálních symptomů horního typu (výskyt 26 % v placebové skupině a 27 % v léčebné skupině) byla nejčastější abdominální bolest (8 % v placebové skupině a 12 % v léčebné skupině) a dyspepsie

(11 % v placebové skupině a 9 % v léčebné skupině).

U 35 mg formy risedronátu byly nejčastějšími vedlejšími účinky dyspepsie (3,5 %), nevolnost (2,9 %) a abdominální bolest (2,5 %).

Kontraindikací léčby je přecitlivělost na risedronát, nedostatečná saturace vápníkem a vitamínem D s projevy osteomalacie, snížená činnost ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

### Souhrn

Účinnost risedronátu ve smyslu snížení rizika zlomenin obratlů byla prokázána u pacientek s prodělanou zlomeninou obratlového těla. U žen v osmém deceniu s manifestovanou osteoporózou byla prokázána účinnost ve smyslu snížení rizika zlomenin proximálního femuru.

1. Leu CT, Luegmayr E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone* 2006;38:628–636.
2. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;6:1051–1056.
3. Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103–111.
4. Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int* 2003;14:437–441.
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344–1352.
6. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
7. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120–126.
8. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462–468.
9. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333–340.
10. Boonen S, McClung MR, Eastell R et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *JAGS* 2004;52:1832–1839.
11. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;31:620–625.
12. Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:469–476.

### Ibandronát

### ATC skupina M05BA06

Ibandronát je aminobisfosfonát s terciálně vázaným dusíkem, s relativně vysokým antiresorpčním potenciálem. Vazba ibandronátu na kostní minerál je poměrně slabá [1].

Preparát je od roku 2006 k dispozici ve formě tablet obsahujících 150 mg sodné soli kyseliny ibandronové k užívání 1x týdně měsíčně.

### Indikační skupina

Léčba osteoporózy u žen po menopauze ke snížení rizika zlomenin obratlů.

### Účinnost na skelet

Tříletá léčba ibandronátem v dávce 2,5 mg denně zvyšuje

ve srovnání s placebem BMD bederní páteře o 5,2 % ( $p < 0,0001$ ), celkového proximálního femuru o 4,1 % ( $p < 0,0001$ ) [2].

Ibandronát ovlivňuje markery kostní remodelace úměrně kumulativní dávce [3,4].

Vzhledem k nízké afinitě ibandronátu ke kostnímu minerálu nedochází při intermitentním podávání ibandronátu k setrvalému potlačení kostní resorpce. Po aplikaci léku dochází k výrazné supresi markeru kostní resorpce, resp. jejímu pozvolnému vzestupu na úroveň o něco nižší než je výchozí hodnota před aplikací každé jednotlivé dávky. Tento efekt byl pozorován jak po intravenózní [5,6], tak perorální [7] aplikaci léku. Klinické důsledky cyklických změn kostní resorpce nejsou v současné době dostatečně prostudovány.

Vliv na riziko zlomenin byl zkoumán tříletou placebem kontrolovanou studií BONE (iBAndronate Osteoporosis trial in North America and Europe). Ženy s postmenopauzální osteoporózou, která se již manifestovala alespoň jednou zlomeninou obratlového těla ( $n = 2\,946$ ), užívaly perorálně aplikovaný ibandronát v dávce 2,5 mg denně a srovnatelné kumulativní dávce aplikované intermitentně (20 mg obden ve dvanácti dávkách na počátku tříměsíčního cyklu). Ve srovnání s placebem byla léčba ibandronátem spojena s nižším výskytem zlomenin obratlových těl (metodikou výpočtu „čas do první zlomeniny“) o 62 % (RR 0,38; 95% CI 0,25–0,59) pro denní dávku a o 50 % (RR 0,50; 95% CI 0,34–0,74) při intermitentním dávkování. Snížení rizika nevertebrálních zlomenin v celé populaci studie BONE nebylo prokázáno (výskyt 8,2 % ve skupině placebové, 9,1 % při denním, resp. 8,9 % při intermitentním podávání ibandronátu). Dodatečná analýza konstatovala snížení rizika nevertebrálních zlomenin v subpopulaci pacientek ve vyšším riziku (definované podle vstupního T-skóre krčku femuru  $\leq -3,0$ ) při denní aplikaci o 69 % ( $p = 0,013$ ). Při intermitentní aplikaci nebylo snížení rizika o 37 % statisticky významné ( $p = 0,22$ ) [2]. Snížení rizika zlomenin proximálního femuru nebylo při léčbě ibandronátem pozorováno.

Perorální dávka ibandronátu 2,5 mg denně, s níž je spojeno snížení rizika zlomenin obratlových těl, byla použita jako referenční léčba v dalších non-inferiority studiích (MOBILE a DIVA), které měly za cíl srovnat vliv dalších intermitentních režimů na náhradní markery účinnosti, především BMD.

Studie MOBILE (MOntly iBAndronate In LadiEs) byla dvouletou studií, která u 1 609 žen s postmenopauzální osteoporózou zkoumala vliv 3 různých intermitentních režimů aplikace ibandronátu na hodnoty BMD a srovnávala je s účinkem denního dávkování 2,5 mg denně (2 x 50 mg měsíčně ve dvou po sobě následujících dnech, 100 mg 1x měsíčně a 150 mg 1x měsíčně). Po roční léčbě došlo ke srovnatelným vzestupům BMD bederní páteře při denním dávkování a v obou větvích s kumulativní měsíční dávkou 100 mg (o 3,9 %, 4,3 % a 4,1 %). Režim 150 mg denně (tedy dvojnásobek kumulativní dávky aplikované při denním podávání 2,5 mg denně) byl spojen s významnějším vzestupem BMD (o 4,9 %) [8].

Studie DIVA (Dosing IntraVenous Administration) hodnotila vliv intermitentní intravenózní aplikace ibandronátu na BMD a markery kostní remodelace. 1 395 žen s postme-

nopauzální osteoporózou bylo rozděleno do tří skupin: 2 mg ibandronátu i.v. á 2 měsíce (n = 353), 3 mg ibandronátu i.v. á 3 měsíce (n = 365), 2,5 mg ibandronátu p.o. denně (n = 377). Roční i.v. léčba vedla ve srovnání s denní dávkou k významně vyšším vzestupům BMD bederní páteře (o 5,1 % ve skupině 2 mg/2 měsíce, o 4,8 % ve skupině 3 mg/3 měsíce, resp. o 3,8 % při denní perorální léčbě). Vzestupy BMD na proximálním femuru byly též vyšší v případech obou intravenózních režimů. Všechny režimy vedly ke srovnatelnému snížení markeru kostní resorpce (sérový CTX) zhruba o 60 % po roční léčbě (9). Výhledově by mohl být v indikaci léčby osteoporózy pro pacienty nesnášející perorálně aplikované bisfosfonáty k dispozici ibandronát v i.v. formě (dávka 3 mg k aplikaci v tříměsíčních intervalech).

#### Dávkování a doba podávání

Terapeutickou dávkou byla zvolena dávka 150 mg aplikovaná ve formě tablety podávané v měsíčních intervalech.

V současné době jsou k dispozici data z tříletého sledování účinnosti léčby ibandronátem. Ze srovnání denního režimu léčby (2,5 mg p.o.) s placebem vyplývá soustavné snížení rizika zlomenin obratlových těl v jednotlivých fázích studie při léčbě ibandronátem po dobu tří let (data ze studie BONE, n = 1 964) [10].

#### Vedlejší účinky a kontraindikace

Ve studii BONE [2,4] se v léčených skupinách nevyskytly významně častěji nežádoucí účinky než ve skupině placebové. Vzhledem k příslušnosti ke skupině aminobisfosfonátů i při léčbě ibandronátem je na místě počítat s možným výskytem nežádoucích účinků popsanych u alendronátu a risedronátu.

Kontraindikacemi použití ibandronátu jsou hypokalcémie, precitlivělost vůči ibandronátu a těžké poškození renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min. Při onemocněních jícnu a chorobách spojených s jeho prodlouženým vyprazdňováním či při neschopnosti setrvat 60 minut ve vzpřímené poloze by mělo být užito perorální formy ibandronátu pečlivě zváženo.

ných funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min. Při onemocněních jícnu a chorobách spojených s jeho prodlouženým vyprazdňováním či při neschopnosti setrvat 60 minut ve vzpřímené poloze by mělo být užito perorální formy ibandronátu pečlivě zváženo.

#### Souhrn

Účinnost perorální formy ibandronátu ve smyslu snížení rizika zlomenin byla prokázána u patientek s postmenopauzální osteoporózou manifestovanou  $\geq 1$  zlomeninou obratlového těla.

1. Leu CT, E. Luegmayr, Leonard P. Freedman, A.A. Reszka. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone. *Bone* 2004;34:S62.
2. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–1219.
3. Reginster JY, Adami S, Lakatos, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654–661.
4. Delmas PD, Recker RR, Chesnut III CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:792–798.
5. Štěpán JJ, Burckhardt P, Hána V. The effects of three-month intravenous ibandronate on bone density and bone remodeling in Klinefelter's syndrome: the influence of vitamin D deficiency and hormonal status. *Bone* 2003;33:589–596.
6. Christiansen C, Tankó LB, Warming L, et al. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. *Osteoporos Int* 2003;14:609–613.
7. Kung AWC, Rovayo R, Geusens P, et al. Results of an 3-month randomized trial to examine week-by-week effects of monthly ibandronate on biochemical markers of bone resorption. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl 14):S218.
8. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315–1322.
9. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis. One-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838–1846.
10. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2005;37:651–654.

Tabulka 1

Vliv na zlomeniny obratlových těl – data z randomizovaných klinických studií. (ND = data nejsou k dispozici) (Podle: Boonen S, Body J-J, Boutsens Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16:239–254.)

	Osteopenie	Osteoporóza (bez prevalentních zlomenin obratlových těl)	Těžká osteoporóza (s prevalentními zlomeninami obratlových těl)
Kalcitonin	ND	ND	o
Alendronát	ND	o	o
Raloxifen	•	o	o
Risedronát	ND	•	o
Teriparatid	ND	ND	o
Stronciumranelát	•	o	o
Ibandronát	ND	ND	o

- o Předem plánovaná analýza celé populace klinické studie
- *Post-hoc* (dodatečná) analýza

**Stronciumranelát ATC skupina M05BX03**

Stronciumranelát (SR) *in vitro* zvyšuje replikaci prekurzorů osteoblastů, snižuje diferenciaci a navozuje apoptózu osteoklastů [1,3,4]. Byla popsána pravidelná struktura a vyšší stabilita krystalů hydroxyapatitu obsahujících stroncium [2,7].

**Indikační skupina**

Léčba prokázané osteoporózy u postmenopauzálních žen ke snížení rizika zlomenin obratlových těl i proximálního femuru.

**Účinnost na skelet**

Při podávání SR dochází ve srovnání s vstupními hodnotami k mírnému vzestupu markerů kostní novotvorby a po poklesu v prvním roce léčby i markerů kostní resorpce. Ve srovnání s placebem je největšího rozdílu dosaženo po tříměsíční léčbě: zvýšení o 8,1 % pro kostní izoenzym alkalické fosfatázy (marker kostní novotvorby) resp. snížení o 12,2 % pro C-terminální telopeptid kolagenu typu I (marker kostní resorpce), přičemž statisticky významné rozdíly jsou pozorovatelné i po 3 letech léčby [9]. Podávání SR vede k vzestupu denzitometrických parametrů [5,6]: po tříleté léčbě v oblasti bederní páteře o 12,7 %, krčku femuru 7,2 % a celkového proximálního femuru o 8,6 % ( $p < 0,001$ ) [9]. Část pozorovaného nárůstu BMD je podmíněna absorpcí rentgenového záření atomy stroncia, které jsou zpočátku adsorbovány na povrch krystalů hydroxyapatitu resp. později v jeho struktuře substituují atomy vápníku.

Klinické hodnocení II. fáze prokázalo, že 1 g SR denně je minimální dávka, která zabraňuje úbytku kostní tkáně a že i dvojnásobná dávka je v tomto smyslu účinná [8,10].

Vliv SR v dávce 2 g denně na výskyt zlomenin byl předmětem zkoumání dvou klinických studií s hlavní analýzou po 3 letech. Studie SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) zahrnovala 1 649 postmenopauzálních žen (placebo,  $n = 821$ ; SR,  $n = 828$ ) s nízkou hodnotou BMD v bederní páteři (T-skóre  $< -2,4$  SD), které v minulosti prodělaly alespoň jednu osteoporotickou frakturu obratle. Léčba SR vedla ke snížení výskytu zlomenin obratlových těl o 49 % po 12 měsících léčby (RR 0,51, 95% CI 0,36–0,74), resp. o 41 % po 3 letech léčby (RR 0,59; 95% CI 0,48–0,73) [9]. Studie TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis) byla zaměřena na zhodnocení vlivu SR na výskyt neobratlových zlomenin v souboru 5 091 žen starších 70 let (průměrný věk 76,8 roku), s nízkými hodnotami BMD krčku kosti stehenní (T-skóre  $< -2,5$  SD, průměrná hodnota  $-3,1$  SD) a s prevalentní neobratlovou zlomeninou u 38,6 % hodnocených pacientek [10]. Po 3 letech léčby bylo riziko první neobratlové zlomeniny nižší u skupiny léčené stronciem o 16 % (RR 0,84; 95% CI 0,70–0,99). V celém souboru studie TROPOS nebylo riziko zlomeniny proximálního femuru statisticky významně sníženo. V dodatečné analýze provedené v populaci 1977 žen starších 74 let a zároveň s T-skóre v oblasti krčku kosti stehenní  $\leq -3$  SD byla tříletá léčba stronciem spojena se snížením rizika zlomeniny proximálního femuru o 36 % (RR 0,64; 95% CI 0,41–1,00). V podsouboru pacientek bez prevalentní zlomeniny obratle byl pozorován pokles rizika zlomeniny obratle o 45 % (RR 0,55; 95% CI 0,42–0,72). Vysoké riziko zlomenin v souboru studie TROPOS dokládá tříletá incidence obratlových fraktur (SR 7,7 %, placebo 14,0 %).

Podle metaanalýzy z Cochrane Databasis snižuje SR podávání v dávce 2 g denně po dobu 3 let riziko zlomenin

Tabulka 2

Vliv na neobratlové zlomeniny/zlomeniny proximálního femuru – data z randomizovaných klinických studií.

(ND = data nejsou k dispozici)

(Podle: Boonen S, Body J-J, Boutsen Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16:239-254.)

	Neobratlové		Proximální femur	
	Osteoporóza (bez prevalentních zlomenin obratlových těl)	Těžká osteoporóza (s prevalentními zlomeninami obratlových těl)	Osteoporóza (bez prevalentních zlomenin obratlových těl)	Těžká osteoporóza (s prevalentními zlomeninami obratlových těl)
Kalcitonin	ND	o	ND	•
Alendronát	o	o	ND	o
Raloxifen	ND	•	ND	ND
Risedronát	ND	o	ND	o
Teriparatid	ND	o	ND	ND
Stronciumranelát	•	o	•	+
Ibandronát	ND	•	ND	ND

o Předem plánovaná analýza celé populace klinické studie

+ Předem plánovaná analýza v subpopulaci klinické studie

• *Post-hoc* (dodatečná) analýza



obratlů o 37 % (RR 0,63, 95% CI 0,56–0,71) a riziko neobratlových zlomenin o 14 % (RR 0,86, 95% CI 0,75–0,98) [13].

#### Dávkování a doba podávání

Doporučená denní dávka SR je 2 g jednou denně perorálně. SR je určen k dlouhodobému užívání po dobu nejméně 2 let.

#### Vedlejší účinky

Zhodnocení kvality života bylo provedeno u 1 240 pacientek. U pacientek léčených stronciem bylo po 3 letech popsáno významné zlepšení kvality života ve srovnání s pacientkami užívajícími placebo ( $p = 0,03$ ).

Histomorfometrické vyšetření kostní tkáně neprokázalo poruchy mineralizace [9].

Vedlejší účinky SR byly hodnoceny v klinických studiích zahrnujících téměř 8 000 účastnic. Celkový výskyt nežádoucích příhod při užívání SR se nelišil od placeba a nežádoucí příhody byly obvykle mírné a přechodné. Nejčastějšími významně častějšími nežádoucími příhodami byly nauzea a průjem, obvykle na počátku léčby. K vysazení léčby docházelo zejména pro nauzeu (1,3 % u skupiny na užívající placebo a 2,2 % u skupiny užívající SR).

#### Souhrn

Léčba stronciumranelátem snižuje riziko zlomenin obratlových těl [11,12], u pacientek ve vysokém riziku (nízká hodnota BMD a vysoký věk) i riziko zlomenin proximálního femuru.

1. Reginster JV, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of Today* 2003;39:89–101.
2. Barbara A, Delannoy P, Denis BG, Marie PJ. Normal matrix mineralization induced by strontium ranelate in MC3T3-E1 osteogenic cells. *Metabolism* 2004;53:532–537.
3. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911–2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450:11–17.
4. Mentaverri R, Hurtel AS, Kamel S, Robin B, Brazier M. Strontium directly stimulates osteoclast apoptosis. *Osteoporos Int* 2004;15:S92 (P345).
5. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002;51:906–911.
6. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911–2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone* 2003;33:115–123.
7. Boivin G, Farlay D, Panczer G, et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys: effects on mineral crystals and on the degree of mineralisation of bone. *J Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl 1):SA401.

8. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis – a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060–2066.
9. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–468.
10. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–2822.
11. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;21:536–542.
12. Kendler DL. Strontium ranelate – data on vertebral and nonvertebral fracture efficacy and safety: mechanism of action. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:34–39.
13. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD005326.

#### Fluoridy

#### ATC skupina A12CD01, A12AX

Klinické studie cílené na průkaz snížení rizika zlomenin při užívání preparátů s obsahem fluoridů podávají rozporné výsledky [1].

Studie nejednotného trvání používaly v odlišných populacích pacientů různé preparáty s různým obsahem elementárního fluoru; není tedy možné jednoznačně doporučení týkající se fluoridů jako celku. Jedna ze studií prokázala možný příznivý efekt nízkodávkovaného natrium-monofluorofosfátu (denní dávka 2 x 76 mg p.o.) na snížení rizika morfometrických osteoporotických zlomenin obratlových těl. Výskyt zlomenin ve studii byl však nízký a stratifikované zhodnocení nebylo možné.

#### Vedlejší účinky

V několika kontrolovaných studiích užívajících vysoké dávky natriumfluorátu byl zjištěn zvýšený výskyt periferních zlomenin ve srovnání s placebem. Byla pozorována gastrointestinální nesnášenlivost, bolesti a otoky kloubů.

#### Kontraindikace

Osteomalácie, těžké snížení funkcí jater a ledvin. Fluoridy by neměly být užívány u dětí, v těhotenství a v období hojení zlomenin.

1. Haguenaer D, Welch V, Shea B, et al. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000;11:727–738.