

Účinnost antiresorpční léčby postmenopauzální osteoporózy

J. Štěpán

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Cílem tohoto článku je zdůvodnit nutnost hodnocení absolutního rizika zlomenin, porovnat výpověď jednotlivých velkých klinických studií o účinnosti antiresorpčních léků, ukázat na možnosti hodnocení účinnosti léčby u jednotlivých nemocných a upozornit, že adherenci nemocných k léčbě ovlivňuje nejen individuálně dokumentovaná účinnost a bezpečnost léčby u dané pacientky, ale že ji také ovlivňují příznivé účinky léčby na tkáň jiné než kost.

Klíčová slova: osteoporóza – fraktury – BMD – biochemické markery – léčení

Effectiveness of anti-resorption therapies of postmenopausal osteoporosis

Summary: The aim of this article is to justify a need for evaluation of the absolute risk of fractures, to compare efficacy of anti-resorptive therapies as indicated by large clinical trials, and to review currently available methods to assess efficacy of therapies in individual patients. It is emphasized that adherence to therapies is influenced not only by the individual bone efficacy and safety of the drug but also by beneficial impacts of the treatment on tissues other than bone.

Key words: osteoporosis – fracture – BMD – biochemical markers – treatment

Úvod

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované poruchou mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin. Mechanická odolnost kosti je podmíněna množstvím a kvalitou kostního minerálu a organické matrix, mikroarchitekturou a geometrií kosti a dalšími aspekty kvality kostní hmoty [1]. Osteoporotické zlomeniny vznikají spontánně nebo při nepřiměřeně malém úrazu (např. po pádu ze stoje). Zejména zlomeniny obratlů a proximálního femoru vedou k předčasnému úmrtí, invalidizaci a k závislosti postižených osob na dopomoci a jsou závažným ekonomickým problémem [2]. Osteoporózu lze rozpoznat už v jejích bezpříznakových začátcích, lze ji předcházet a lze ji léčit dříve, než se projeví zlomeninami. Ale i po prodělané

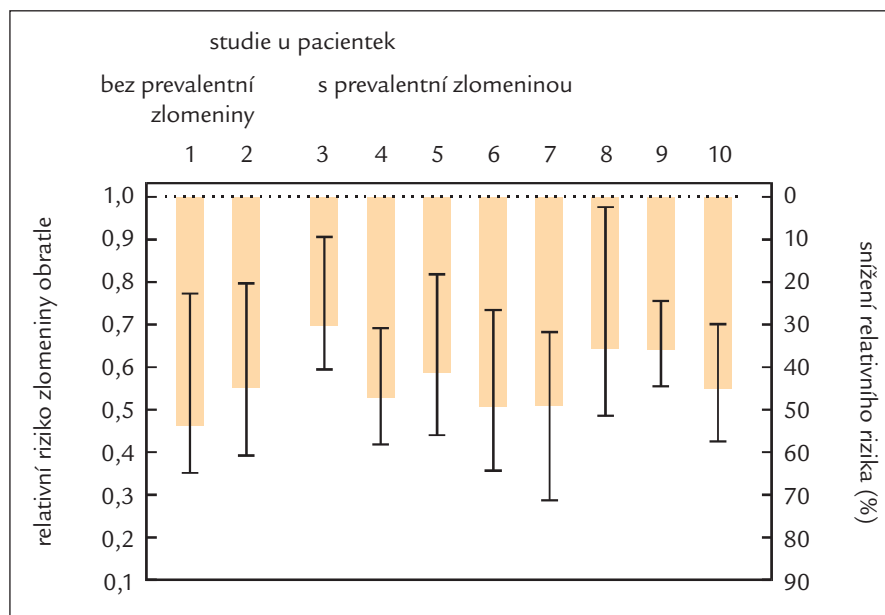
zlomenině lze léčbou předejít dalším zlomeninám. Diagnóza onemocnění má být stanovena zásadně před zahájením léčby a má se určit příčina úbytku kostní hmoty a absolutní riziko zlomeniny během dalších 10 let. Farmakologická léčba osteoporózy má být stratifikována s ohledem na hlavní faktory absolutního rizika zlomeniny během dalších 10 let, tedy zejména na stupeň a rychlost úbytku kostní hmoty, věk nemocných a přítomnost již prodělané (prevalentní) zlomeniny [3].

Cílem tohoto článku je zdůvodnit nutnost hodnocení absolutního rizika zlomenin, porovnat výpověď jednotlivých velkých klinických studií o účinnosti antiresorpčních léků, ukázat na možnosti hodnocení účinnosti léčby u jednotlivých nemocných a upozornit, že adherenci nemocných k léčbě ovlivňuje nejen individuálně dokumentovaná účinnost a bezpeč-

nost léčby u dané pacientky, ale že ji také ovlivňují příznivé účinky léčby na tkáň jiné než kost.

Výpověď klinických studií o účinnosti léčby

Farmakologické přípravky pro léčbu osteoporózy musejí prokazatelně snižovat riziko nových zlomenin. Tento účinek lze ověřit pouze velkými klinickými studiemi, ve kterých se zpravidla po dobu 3 let sleduje několik stovek až tisíců žen náhodně rozdělených do skupiny užívající placebo nebo účinnou látku. V obou případech je zajištěn doporučený denní příjem vápníku a vitamínu D. Snížení rizika zlomenin obratlů bylo ve velkých klinických studiích prokázáno už po prvním roce léčení estrogeny [4], raloxifenem [5], alendronátem [6] i risedronátem [7] a byl potvrzen při všech těchto způsobech léčby po do-



Graf 1. Snížení relativního rizika zlomenin obratlů v klinických studiích účinků antiresorpčních léků. Použity výsledky studií: 1: MORE 1 [39], 2: FIT 2 [13], 3: MORE 2 [39], 4: FIT 1 [12], 5: VERT NA [15] 6: VERT MN [7], 7: BONE [40], 8: PROOF [41], 9: SOTI [42], 10: TROPOS [43].

bu 3–5 let [8]. Hlavním cílem studií je obvykle ověřit snížení rizika nových radiograficky prokazatelných zlomenin obratlů. Tyto zlomeniny jsou klinicky významné [9] a jsou silnými prediktory dalších zlomenin [10]. Vzhledem k incidenci radiograficky prokazatelných zlomenin obratlů však studie nevyžadují sledování pacientek s tak velkým rizikem fraktury a v tak velkém počtu, jako by tomu bylo při hodnocení účinků léčby na riziko zlomenin neobratlových a kyčle. Jako druhotné cíle se ve studiích většinou hodnotí změny rizika klinických zlomenin obratlů, neobratlových zlomenin a zlomenin kyčle. V současné době už lze porovnat výsledky většího počtu významných klinických studií léků, které se označují jako anti-resorpční (antikatabolické). Nejčastěji se hodnotí relativní riziko (RR) zlomenin ($RR = \text{procento žen s novou zlomeninou při léčbě} : \text{procento žen se zlomeninou při užívání placeba}$), resp. snížení relativního rizika (RRR) zlomenin léčbou [$RRR = 100 (1 - RR)$]. Všechny anti-resorpční léky snižují po 3 letech relativní riziko zlomenin obratlů o 30–60 % (graf 1). Protože

však nejde o hodnocení léků u jedné sestavy pacientek a protože snížení relativního rizika má velkou variabilitu, nelze ze stupně snížení relativního rizika zlomenin usuzovat na rozdíly v účinnosti jednotlivých léků. Jiným hlediskem může být snížení absolutního rizika zlomeniny (ARR) při léčbě ($ARR = \text{procento žen se zlomeninou při užívání placeba} - \text{procento žen s novou zlomeninou při léčbě}$).

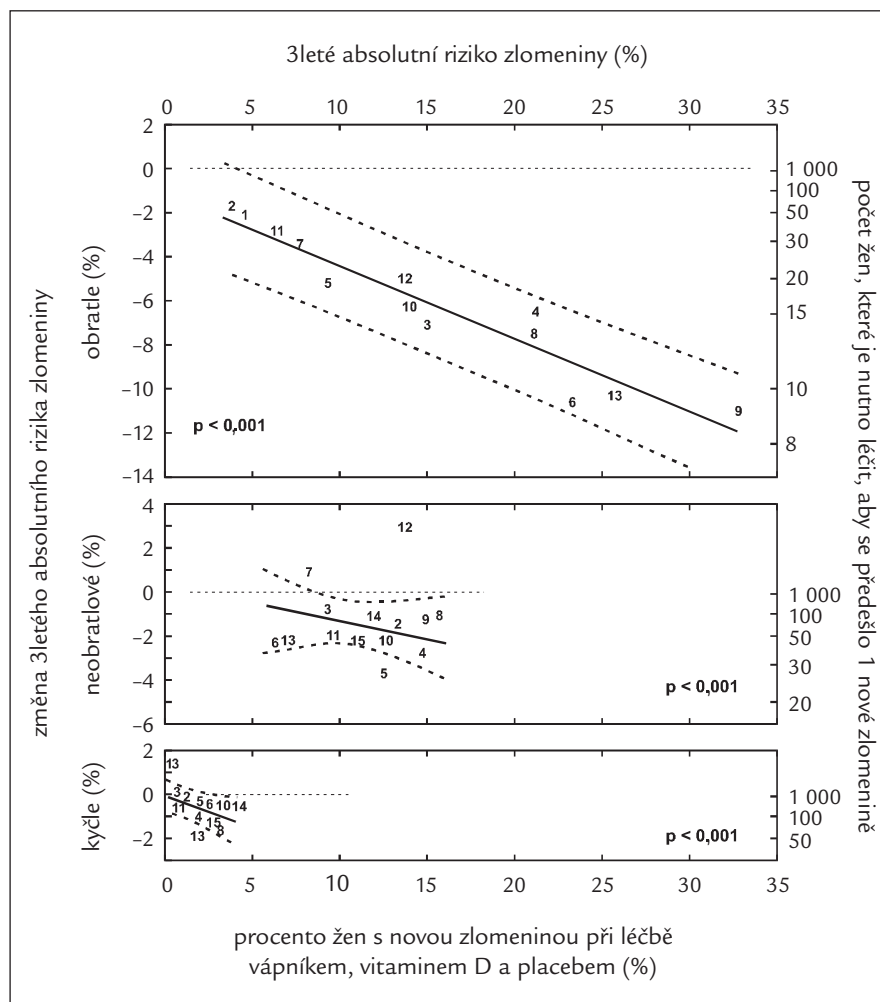
V grafu 2 je porovnáno snížení absolutního rizika zlomenin obratlů a zlomenin neobratlových a kyčle při léčbě s absolutním rizikem zlomenin u neléčených pacientek v jednotlivých studiích. Z grafu je zřejmé, že čím vyšší je incidence zlomeniny v placebové skupině (u pacientek, které lék nedostávaly), tím více zlomenin lze léčbou odvrátit. Protože se ze změny absolutního rizika zlomenin vypočítává NNT (počet žen, které je nutné léčit, aby se předešlo jedné nové zlomenině $= 100 : \text{absolutní riziko}$), lze také říci, že čím vyšší je riziko zlomeniny v placebové skupině, tím méně nemocných je třeba léčit, aby se předešlo nové fraktuře. Podobně jako pokles absolutního rizika zlomeniny ani

tento ukazatel podstatně nezávisí na typu užitého léku. Pokud je tedy z hlediska farmakoekonomiky žádoucí snížení co největšího počtu zlomenin, je vhodné preferovat léčbu žen s nejvyšším absolutním rizikem zlomeniny. A protože ekonomicky nejzávažnější jsou zlomeniny kyčle [11], jsou pro odvrácení těchto zlomenin preferovány léky, které se osvědčily ve studiích u žen s vysokým rizikem. Stejně léky se však v prevenci neobratlových fraktur nebo zlomenin kyčle neosvědčily u žen, které pro tyto zlomeniny neměly dostatečně vysoké absolutní riziko. Např. absolutní riziko zlomeniny kyčle se po 3letém podávání alendronátu (studie FIT 1) průkazně ($p = 0,047$; $NNT = 99$) snížilo v populaci žen v průměrném věku 71 let a s incidencí zlomeniny kyčle 2,2% [12], ale nebylo průkazně nižší (0,2 %) u žen v průměrném věku 68 let a s incidencí zlomeniny kyčle 1,1 % [13]. Podobně léčba risedronátem snížila průkazně ($p = 0,009$) absolutní riziko zlomeniny kyčle v populaci žen v průměrném věku 71 let a s incidencí zlomeniny kyčle 2,5 % [14]. Snížení rizika (0,5 %) však nebylo průkazně nižší u žen v průměrném věku žen v průměrném věku 71 let a s incidencí zlomeniny kyčle 2,7 % [7] ani u žen v průměrném věku 69 let a s incidencí zlomeniny kyčle 0,4 % ($NNT = 250$) [15]. Výsledky velkých klinických studií tedy nedovolují považovat potenciál anti-resorpčních léků ke snížení rizika zlomenin za zásadně odlišný, ať už jde o zlomeniny obratlů, neobratlové nebo kyčle. Tento potenciál však byl klinickými studiemi dokumentován pouze pro některé léky a jen pro určité populace charakterizované zpravidla věkem, stupněm ztráty kostní hmoty a přítomností nebo chyběním prevalentních zlomenin.

Účinnost léčby u jednotlivých nemocných

Absolutní riziko zlomenin (resp. incidence zlomenin) u žen užívajících

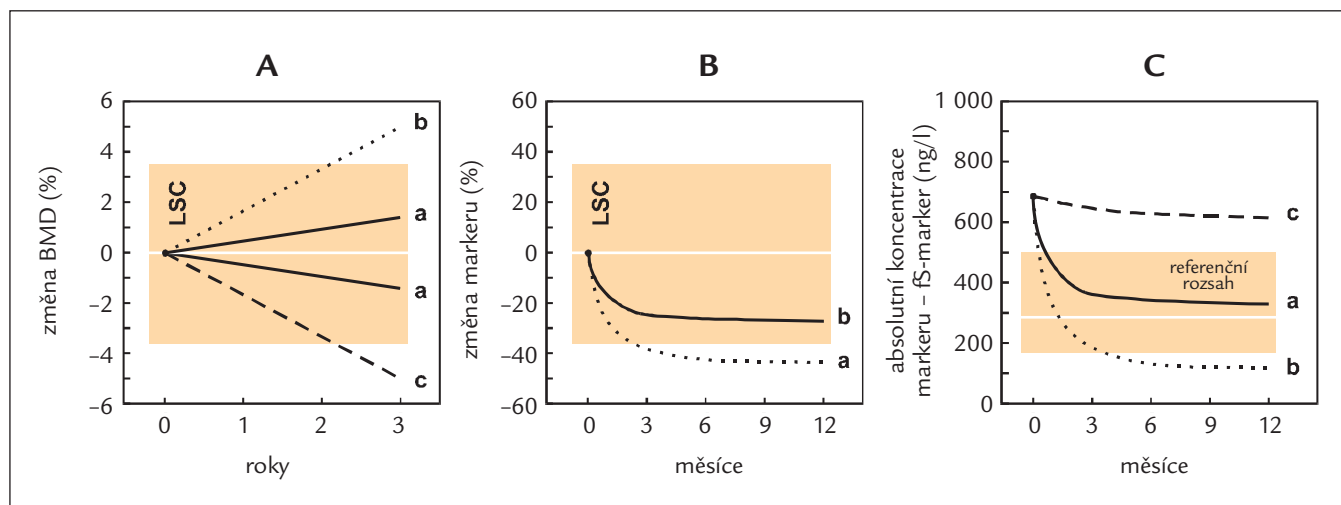
placebo bylo v různých studiích podstatně rozdílné (graf 2). Pokud tedy chceme v praxi uplatnit poznatek, že počet zlomenin, které lze léčbou odvrátit, přímo závisí na absolutním riziku zlomenin před léčbou, musíme u každé naší pacientky znát její absolutní riziko zlomeniny [16]. Doporučené postupy stanovení absolutního rizika zlomenin obratlových, neobratlových i kyčle připravuje WHO. Pokud toto riziko známe, můžeme odhadnout i možnou úspěšnost anti-resorpčního typu léčby u dané pacientky. Úspěšnost léčby v jednotlivých studiích však měla velkou variabilitu (graf 1). Počet pacientek, které na terapii nereagují je při některých typech léčby nízký [17], ale někdy jde až o třetinu léčených žen [18]. A právě tyto ženy mohou významně profitovat z přehodnocení základní diagnózy a případně z úpravy terapie. Například po roce léčby alendronátem se BMD v kyčli zvýšila o více než 4 % u 22 % žen, u 59 % žen se zvýšila o nejvýše 4 %, u 17 % se BMD snížila až o 4 % a pouze u 1 % žen byl úbytek vyšší než 4 %, což je nepřesnost měření BMD na zcela ideálním pracovišti. Přitom pacientky, jejichž BMD se během léčby alendronátem snižovala, měly dvojnásobné riziko zlomeniny obratlů v porovnání se ženami, jejichž BMD se zvyšovala [19]. Proto i v naší praxi musíme pravidelně ověřovat, zda má léčba u dané pacientky očekávaný efekt. Monitorování účinnosti léčení rozhodně umožňuje identifikaci pacientek, které na terapii osteoporózy neodpovídají způsobem, který lze očekávat na základě známého mechanismu účinku zvoleného léku. Způsob ověření úspěšnosti léčby osteoporózy u jednotlivých nemocných však stále zůstává nedořešeným problémem. Jaké jsou možnosti? Platí, že absolutní riziko zlomeniny závisí na nemodifikovatelných faktorech (věku, pohlaví, prodělané zlomenině, případně genetických faktorech) a na modifikovatelných faktorech (riziku pádů, množství kostního minerálu a kvalitě



Graf 2. Vztah mezi snížením absolutního rizika zlomenin léčbou a incidencí rizika zlomenin v klinických studiích účinků anti-resorpčních léků. Použity výsledky studií: **1:** MORE 1 [39], **2:** FIT 2 [13], **3:** MORE 2 [39], **4:** FIT 1 [12], **5:** VERT NA [15], **6:** VERT MN [7], **7:** BONE [40], **8:** PROOF [41], **9:** SOTI [42], **10:** TROPOS [43], **11:** ALN [44], **12:** etidronát [45], **13:** klotronát [46], **14:** HIP rizika [14], **15:** HIP [14]. Ve studiích 8, 9, 12 a 13 bylo v léčené skupině hodnoceno méně než 500 pacientek. Relativní riziko zlomeniny obratle bylo statisticky významně sníženo ve všech uváděných studiích. Relativní riziko neobratlové zlomeniny bylo statisticky významně sníženo ve studiích 5, 10 a 15 (ve studii 7 při denním podávání léku u žen s BMD T-skóre < 3). Relativní riziko zlomeniny kyčle bylo statisticky významně sníženo ve studiích 4 a 15 (ve studii 10 jen u žen ve věku nad 74 let, pokud měly T-skóre BMD v krčku femoru pod -3). V grafu jsou uvedeny predikční konfidenční intervaly regrese.

kostní hmoty, případně kouření, užívání glukokortikoidů). Anti-resorpční léčbou osteoporózy lze ovlivnit pouze některé modifikovatelné faktory, resp. mírně zvýšit BMD, což je velmi statický faktor, a velmi výrazně ovlivnit rychlost úbytku kostní hmoty, a tím kvalitu kosti (ztenčování, perforace a separaci trámců a porotizaci kortikalis).

V praxi je důležité vědět, že u dané pacientky BMD neubývá. Protože však u většiny nemocných je změna BMD za uvedené období menší než nepřesnost měření BMD (least significant change) [20], k identifikaci ohrožených pacientek nepostačuje monitorovat BMD v páteři a v kyčli v intervalu 1–2 let (graf 3). Tyto výhrady do značné míry odpadají při měření bio-

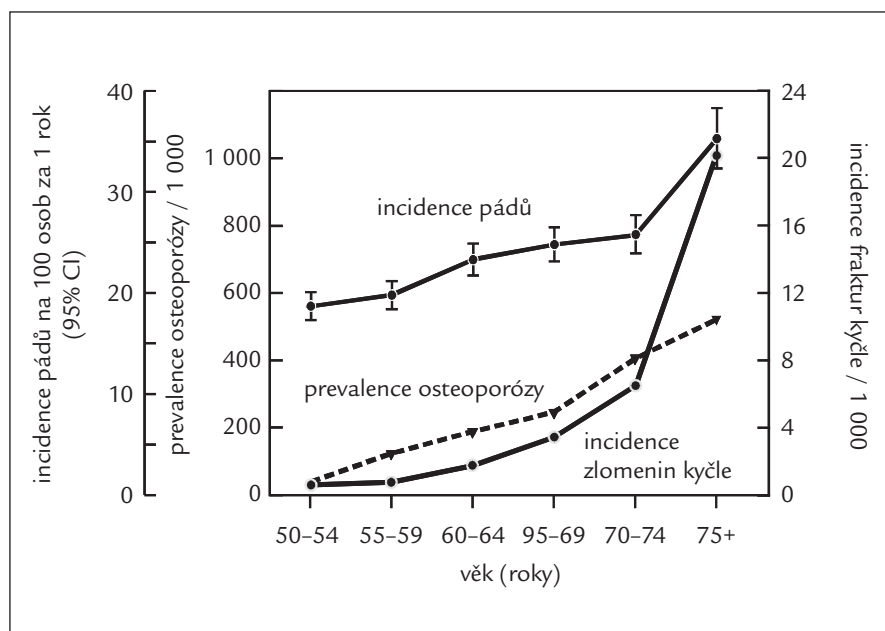


Graf 3. Kritéria úspěšnosti anti-resorpční léčby jednotlivých nemocných s osteoporózou.

A. Hodnocení podle procentuální změny BMD; a) změna (zvýšení nebo pokles) BMD v rozmezí nepřesnosti měření BMD v daném úseku skeletu (least significant change – LSC) prokazuje, že léčba zabránila významné změně, resp. významnému poklesu BMD; b) zvýšení BMD nad horní mez LSC je průkazem zvýšení obsahu minerálu ve vyšetřovaném úseku skeletu; c) snížení BMD pod dolní mez LSC je průkazem dalšího poklesu obsahu minerálu ve vyšetřovaném úseku skeletu a je jedním z možných kritérií neúspěchu léčby.

B. Hodnocení podle % snížení biochemického markeru osteoresorpce; a) změna (pokles) koncentrace markeru pod dolní mez nepřesnosti měření markeru (LSC) potvrzuje účinnost léčby na osteoklastickou osteoresorpci; b) změna (pokles) koncentrace markeru v rozmezí nepřesnosti měření (least significant change – LSC) nepotvrzuje účinnost léčby na osteoklastickou osteoresorpci.

C. Hodnocení podle absolutní změny biochemického markeru osteoresorpce; a) úprava markeru do oblasti referenčních hodnot u zdravých žen před menopauzou prokazuje očekávaný a dlouhodobě žádoucí efekt léčby na resorpci kosti; b) snížení markeru pod dolní hranici referenčních hodnot u zdravých žen před menopauzou prokazuje účinek léčby na osteoklastickou osteoresorpci, ale svědčí pro nadměrné snížení remodelace kosti, jehož dlouhodobý účinek na kvalitu kosti není ověřen; c) přetrvávání zvýšených koncentrací markeru je jedním z možných kritérií neúspěchu léčby.



Graf 4. Zvýšení incidence pádů u českých žen ve věku nad 75 let je vysvětlením vyšší incidence zlomenin kyčle, než by odpovídalo prevalenci osteoporózy v tomto věku [16,25].

chemických markerů kostní remodelace, které jsou velmi dynamickým ukazatelem aktuálního stavu aktivity kostních buněk. Zvýšení biochemických markerů osteoresorpce nad horní mez premenopauzálního rozmezí jejich hodnot je již validovaným kritériem rizika zlomenin [21]. Vysvětlením této výpovědní hodnoty markerů je jednak rychlejší pokles BMD a zvýšené riziko fraktur u žen s dlouhodobě zvýšenou osteoresorpcí (vyššími hodnotami markerů) [22], jednak zhoršení mikroarchitektury kosti v důsledku perforace kostních trámčů [23]. Markery tedy nejsou náhradou za BMD, ale upřesňují výpověď BMD o riziku zlomenin. Monitorování léčby pomocí markerů umožňuje zjistit, zda se při léčbě upravuje koncentrace markerů kostního obrátu do

rozmezí referenčních hodnot u žen před menopauzou, tak jak lze očekávat na základě známého mechanismu účinku zvoleného léku a výsledků klinických studií daného farmaceutického přípravku, ve kterých byl marker užít jako druhotný ukazatel. Pokud marker osteoresorpce zůstává nad horní hranici referenčních hodnot, svědčí to pro pokračující úbytek kostní hmoty. Naopak pokles koncentrace markeru novotvorby pod dolní hranici referenčních hodnot umožňuje identifikaci pacientek, u kterých je velmi pravděpodobná nadměrná suprese remodelace kosti (graf 3).

Úspěšnost dlouhodobé léčby

Údaji z grafu 2 lze argumentovat i pro vhodnost prevence první zlomeniny, tedy pro celoživotní uchování dobré kvality kosti a nízkého absolutního rizika fraktur (graf 3). S věkem totiž klesá novotvorba kostní hmoty a v důsledku toho kvalita kostní hmoty, a zvyšuje se proto absolutní riziko zlomenin. Toto riziko také stoupá s počtem a závažností prodělaných zlomenin [24]. Pokud pacientka již prodělala zlomeninu, pak její riziko prodělat další zlomeninu obrátle, neobratlovou a nebo kyčle stoupá exponenciálně s věkem. Pokud pacientka ještě zlomeninu neprodělala, zůstává až do 90 let věku 10leté riziko zlomeniny obrátle nižší než 15 % a riziko zlomeniny kyčle nižší než 10 %. Odvrácení první zlomeniny by tedy mělo být zájmem především samotných pacientek. Ale právě tak by zájmem plátců zdravotní péče měla být podpora systémových opatření, která odvrátí první zlomeninu u co největšího počtu pacientů.

Navíc je rozhodně výhodné dlouhodobě uchovat kvalitu a mechanickou odolnost kosti do vyššího věku, kdy pacienti častěji padají. Pokud má být léčba osteoporózy skutečně úspěšná, je nutné u starších nemocných věnovat pozornost faktorům, které určují riziko pádů, a tím nezávisle na BMD i riziko zlomenin, zejména peri-

ferního skeletu (graf 4). Toto riziko stoupá s věkem [25] a lze je příznivě ovlivnit jednak přiměřenou fyzickou aktivitou, jednak i farmakologicky. Příkladem je snížení rizika pádů aktivním metabolitem vitaminu D u nemocných, kteří mají ve vyšším věku zhoršené funkce ledvin [26].

Přestože lze obecně považovat potenciál všech antiresorpčních léků v prevenci zlomenin za obdobný, je při volbě léku vhodné zvažovat mechanismy jejich účinků na kost, jejich účinky na tkáně jiné než kost a jejich možné nežádoucí účinky. Ty jsou totiž důležité pro interpretaci rychlého snížení rizika zlomenin při antiresorpční léčbě a pro dodržování doporučené léčby a dlouhodobé setrvání pacientek na léčbě. Zhruba polovina pacientek přestává užívat aminobisfosfonáty již v prvním roce [27], zatímco lepší adherence k léčbě raloxifenem je podle našich i zahraničních zkušeností [28] zdůvodněna motivací, jakou je pro pacientky dlouhodobě účinné snížení rizika nádorového onemocnění prsu [29].

Dlouhodobá adherence k léčbě je skutečně zásadním předpokladem úspěšnosti léčby, protože osteoporóza je chronickým onemocněním. Přestože klinické studie jednoznačně prokázaly účinnost antiresorpčních léků během prvních 3–4 let jejich soustavného podávání, přibývá podnětů pro **sekvenční léčbu** osteoporózy. Důvodem může být nejen již uvedená ztráta zájmu pacientek o užívání určitého typu léku, prokazatelná neúčinnost, kontraindikace pokračování zvolené léčby, nebo obavy z nežádoucích důsledků dlouhodobě nadměrné suprese remodelace kostní hmoty [30–32]. I pouhá nedostatečná compliance je spojena se zvýšením rizika zlomenin [33]. Déletrvající vysazení antiresorpční léčby vždy navozuje zrychlení resorpce kosti [34–36]. Pokud však na původně doporučený způsob antiresorpční léčby naváže užívání jiného vhodnějšího antiresorpčního léku, mohou farmakologická opatře-

ní ke snížení rizika zlomenin bezpečně pokračovat [36]. Dlouhodobá antiresorpční léčba zpomaluje další úbytek kostní hmoty a zhoršování mikroarchitektury kosti. Riziko zlomenin klesá v porovnání s neléčenými ženami, protože léčba brání dalšímu prohlubování osteoresorpčních kavít a perforacím trámčů kosti, a umožní se dokončení remodelačního cyklu a sekundární mineralizace v již iniciovaných kostních jednotkách (vyplnění remodelačního prostoru). Tím se zlepší mechanická odolnost kosti více, než by odpovídalo jen zvýšení denzity kostního minerálu (BMD) [37]. Při podávání antiresorpčních léků však ani po řadě let není osteoporóza vyléčena, protože i v nejlepším případě se kostní hmota zvyšuje jen o několik procent. U nemocných s těžkou osteoporózou je proto vhodnější zvolit léčbu osteoanabolickým teriparatidem. I tato léčba musí být sekvenční (antiresorpční lék – teriparatid – antiresorpční lék, nebo teriparatid – antiresorpční lék) [38]. Účinnost a vhodnost různých sekvenčních strategií však musí být ověřena studiemi.

Závěr

Léčba postmenopauzální osteoporózy musí být dlouhodobá, s výhodou stratifikovaná a sekvenční. Pro ověření její účinnosti u jednotlivých nemocných je nezbytné pravidelné měření ukazatelů, které vypovídají o efektu léčby na modifikovatelné faktory rizika zlomenin.

Literatura

1. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785–795.
2. Kado DM, Duong T, Stone KL et al. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Osteoporos Int 2003; 14: 589–594.
3. Štěpán J, Payer J, Abrahámová J. Stratifikace léčby postmenopauzální osteoporózy. Prakt Lék 2004; 84: 500–506.
4. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene:

- a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747–1754.
5. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S et al. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1140–1143.
 6. Pols HA, 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.
 7. Reginster J, 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.
 8. Cranney A, Guyatt G, Griffith L et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570–578.
 9. Kado DM, Browner WS, Palermo L et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1215–1220.
 10. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320–323.
 11. Štěpán J, Šmíd M, Prokeš M et al. Ekonomické aspekty osteoporózy. *Čas Lék Česko* 1998; 137: 707–715.
 12. 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.
 13. Cummings SR, Black DM, Thompson DE 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.
 14. 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.
 15. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344–1352.
 16. Štěpán JJ: Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. *Farmakoterapie* 2005; 1: 485–494.
 17. Cummings SR, Palermo L, Browner W et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *JAMA* 2000; 283: 1318–1321.
 18. Štěpán JJ, Zikán V. Calcitonin load test to assess the efficacy of salmon calcitonin. *Clin Chim Acta* 2003; 336: 49–55.
 19. Hochberg MC, Ross PD, Black D et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1246–1254.
 20. Štěpán J. Kvalita kosti: které účinky léčby můžeme monitorovat a co to předpokládá? *Osteologicky Bull* 2003; 8: 75–81.
 21. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int* 2000; 11: 55–65.
 22. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 386–393.
 23. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA et al. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone* 2004; 34: 736–746.
 24. Delmas PD, Genant HK, Crans GG et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522–532.
 25. Roy DK, Pye SR, Lunt M et al. Falls explain between-center differences in the incidence of limb fracture across Europe. *Bone* 2002; 31: 712–717.
 26. Dukas L, Schacht E, Stahelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1683–1690.
 27. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1453–1460.
 28. Turbi C, Herrero Beaumont G et al. Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: An open-label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clin Ther* 2004; 26: 245–256.
 29. Martino S, Cauley JA, Barrett Connor E et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–1761.
 30. Richer E, Lewis MA, Odvina CV et al. Reduction in normalized bone elasticity following long-term bisphosphonate treatment as measured by ultrasound critical angle reflectometry. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1384–1392.
 31. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–1301.
 32. Štěpán JJ, Burr DB, Pavo I et al. Prevalent fractures, low bone mineral density and ageing are associated with greater histomorphometric indicators of microdamage accumulation in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: S90–91.
 33. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004; 15: 1003–1008.
 34. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189–1199.
 35. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 385–390.
 36. Michalská D, Štěpán JJ, Basson BR et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 870–877.
 37. Silva MJ, Gibson LJ. Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure. *Bone* 1997; 21: 191–199.
 38. Ettinger B, San Martin J, Crans GG et al. Response of markers of bone turnover and bone density to teriparatide in postmenopausal women previously treated with an anti-resorptive drug. *J Bone Mineral Research* 2003; 18: S15.

39. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637–645.
40. 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: 1241–1249.
41. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109: 267–276.
42. 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.
43. 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.
44. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437–1443.
45. Watts NB, Harris ST, Genant HK et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73–79.
46. McCloskey E, Selby P, Davies M et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 728–736.

prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.

www.vfn.cz

e-mail: jstepan@vol.cz

Doručeno do redakce: 13. 12. 2006

Přijato po recenzi: 11. 1. 2007

www.urologickelisty.cz