

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Séfredaktor:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., Praha

Užší rada:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha
 Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Praha
 MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň
 Doc. MUDr. Hanuš Wilczek, CSc., Praha

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Ostrava
 Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Rastislav Džurík, DrSc., Bratislava, SR
 MUDr. Petr Kasalický, CSc., Praha
 Prof. Roman S. Lorenc, M. D., Ph. D.,
 Warszawa, PL
 MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR
 Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR
 Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A
 Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK
 Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR
 Prof. Leon Sokoloff, M. D., Setauket, USA
 MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha

VYDAVATEL:



Adresa redakce a příjem inzerce:

Trios, s. r. o.
 Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz
 Redakce: Marie Janovicová, PhD. Jiří Lukas
 Inzerce: Marie Janovicová

Sazba: SILVA, s. r. o.
 Pod Děkanou 82, Praha 4
 e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: Grafotechna,
 Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury pod č. MK ČR
 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta
 s. p., odštěpný závod Praha, č. j. nov. 6063/96 ze
 dne 9. 5. 1996.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
 autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně
 si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy člán-
 ků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivová-
 ny v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obra-
 zovou dokumentaci. Otištěné příspěvky nejsou ho-
 norovány.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez před-
 chozího písemného souhlasu vlastníka autorských
 práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího
 rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způso-
 bem (at mechanickým, nebo elektronickým – včetně
 pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních data-
 bází).



OBSAH

ÚVODNÍK

3

ČLÁNKY

Tělesná hmotnost a kost

4

J. Blahoš

Bisfosfonáty v léčbě metabolických onemocnění skeletu dospělých

6

V. Vyskočil

Možnosti léčebného použití bisfosfonátů v dětském a dorostovém věku

11

Š. Kutílek, M. Bayer, V. Vyskočil

Kritická analýza studie WHI ve vztahu k prevenci a léčbě osteoporózy

16

J. Jeníček

Profil pacientek s postmenopauzální osteoporózou léčených raloxifenem

18

J. Rosa, P. Vaňuga, M. Noskovič, A. Ritomský

Vývoj mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob do roku 2001 – aplikace v klinické praxi

22

I. Mařík, M. Kuklík, A. Maříková

Chrániče kyčelních kloubů – co nového

27

V. Šmajstrla, L. Borotík, J. Zvolský

INFORMACE

Nová kniha: Petr Broulík – Poruchy kalciofosfátového metabolismu

31

S. Havelka

Ze světové literatury

31

Kalendář akcí

32

Rejstřík 8. ročníku Osteologického bulletinu (2003)

33

Autorský rejstřík

34

POKYNY PRO AUTORY

35

Obrázek na titulní straně: Zdravá kost se zachováním příčných trámčů bez perforace trabekul (z archivu MUDr. Vyskočila, PhD.)



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., Praha

Advisory Board:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha
 Doc. MUDr. Stěpán Kutílek, CSc., Praha
 MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň
 Doc. MUDr. Hanuš Wilczek, CSc., Praha

Editors:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Ostrava
 Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Bratislava, SR
 MUDr. Petr Kasalický, CSc., Praha
 Prof. Roman S. Lorenc, M. D., Ph. D.,
 Warszawa, PL
 MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR
 Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR
 Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A
 Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK
 Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR
 Prof. Leon Sokoloff, M. D., Setauket, USA
 MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Jan Stěpán, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.
 Zákouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
 e-mail: redakce@trios.cz
 Marie Janovicová, PhD. Jiří Lukas
 Advertising: Marie Janovicová

DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkankou 82, Praha 4
 e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: Grafotechna Ltd.

Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.



CONTENTS

EDITORIAL	3
PAPERS	
Body weight and bone	4
<i>J. Blahoš</i>	
Bisphosphonates in the management of metabolic skeletal disorders in adults	6
<i>V. Vyskočil</i>	
The possibilities of using bisphosphonates in the treatment of children and adolescents	11
<i>Š. Kutílek, M. Bayer, V. Vyskočil</i>	
A critical analysis of the WHI study from the point of view of prevention and management of osteoporosis	16
<i>J. Jeníček</i>	
Profile of patients presenting with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene	18
<i>J. Rosa, P. Vaňuga, M. Noskovič, A. Ritomský</i>	
Development of International Nomenclature of constitutional disorders of bone up to 2001 – application to the clinical practice	22
<i>I. Mařík, M. Kuklík, A. Maříková</i>	
Hip protectors – new developments	27
<i>V. Šmajstrla, L. Borotík, J. Zvolský</i>	
INFORMATIONS	
New book: Petr Broulík – Disorders of calcium-phosphate metabolism	31
<i>S. Havelka</i>	
Abstracts from abroad	31
Congress announcements	32
Osteological bulletin, volume 8 – Index of topics (2003)	33
Autors' Index	34
INSTRUCTIONS TO AUTHORS	35

Cover page: Healthy bone with preserved transverse trabeculae with no perforations (photo MUDr. Vyskočil, PhD.)

Vážení a milí přátelé a čtenáři,

Osteologický Bulletin vstupuje do nového, již 9. ročníku s inovovanou obálkou. Změna by se však neměla týkat pouze vnějšího vzhledu časopisu, ale též jeho obsahu. Když byla v polovině roku 2003 ustavena užší redakční rada Osteologického Bulletinu, dala si jako první úkol dodržovat náležitou periodicitu jednotlivých čísel. Dalším úkolem bylo zabezpečit dostatek kvalitních příspěvků, které by obstály při náročném recenzním řízení. Důležitým momentem byla též reakce čtenářů na naši dotazníkovou akci, která byla realizována při příležitosti 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích 19.–21. 10. 2003. Na základě odpovědí čtenářů byla zařazena rubrika Krátká sdělení/kazuistiky a časopis se též bude více orientovat na sdělení z klinické praxe. Přepřacovány byly rovněž Pokyny pro autory v souladu s mezinárodními kritérii. Užší redakční rada se od října 2003 schází pružně

podle aktuální potřeby. Hlavní náplní jejího leckdy velmi živého jednání je odborná úroveň zaslaných příspěvků a důkladné recenzní řízení. Důraz je též kladen na náležitou periodicitu ve vycházení jednotlivých čísel a aktivaci potenciálních autorů. V současné době můžeme říci, že se zvýšil počet příspěvků a spolu s náročností recenzního řízení stoupla též jejich odborná úroveň. Pevně doufáme, že za rok touto dobou bude patrné ještě další zlepšení. Z tohoto důvodu prosíme všechny čtenáře o zpětnou vazbu formou odborné diskuse k uveřejněným článkům.

Přejme Osteologickému Bulletinu a jeho čtenářům úspěšný 9. ročník bohatý na kvalitní příspěvky, které pomohou dále zvýšit odbornou úroveň naší osteologie a zájem čtenářů.

S. Havelka M. Bayer Š. Kutílek V. Vyskočil

Tělesná hmotnost a kost

J. BLAHOŠ

SOUHRN

Blahoš J.: **Tělesná hmotnost a kost**

Vztahy mezi obezitou a kostní tkání jsou studovány z hlediska vlivu množství tukové tkáně a jeho změn na kostní denzitu (BMD), na ukazatele (markery) kostní přestavby i na riziko osteoporotických zlomenin. Podstatou vztahů mezi tělesnou hmotností a kostí jsou vlivy mechanické a humorální. Tělesná hmotnost působí jako mechanická zátěž především svým účinkem na osteocytární mechanosenzor, ale také dalšími faktory, k nimž patří embryonální příbuznost osteoblastů a adipocytů, genetická příbuznost tukové a kostní tkáně, vliv na vaskularizaci a pravděpodobně i na složitý systém cytokinů. Z humorálních faktorů se uplatňují zejména gastrointestinální hormony (insulin) a hormony z adipocytů (zejména estrogeny a leptin). Praktické využití vztahů mezi tělesnou hmotností a kostí spočívá ve výpočtu indexu samohodnocení rizika osteoporózy.

Klíčová slova: tělesná hmotnost – BMD – markery – zlomeniny.

SUMMARY

Blahoš J.: **Body weight and bone**

The relationship between obesity and bone tissue is being studied concerning the influence of the amount of fat tissue and its changes on bone mineral density (BMD), on markers of bone turnover and on the risk of osteoporotic fractures. The relationship between body weight and bone mass is most decisively influenced by mechanic and humoral factors. The body weight has a mechanical effect on osteocyte mechanosensors. Other involved important factors are: embryonal relationship between osteoblasts and adipocytes, the genetic relationship between fat and bone tissue, the influence on vascularisation and the cytokine network. The humoral factors include gastrointestinal hormones (insulin) and adipocyte hormones (estrogens, leptin). The practical impact of the relationship between body weight and bone rests in the calculation of Osteoporosis Self – assessment Tool (OST).

Keywords: body weight – bone mineral density – bone markers – fractures.

Osteologický bulletin 2004;9(1):4–5

Adresa: Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Klinická endokrinologie a osteocentrum ÚVN Praha, U nemocnice 1200, 169 02 Praha 6-Střešovice, tel.: 973 202 878, fax: 973 203 733, e-mail: fitlova@uvn.cz

Došlo do redakce: 16. 2. 2004

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Zvýšený zájem o tělesnou hmotnost je v poslední době podminěn tím, že epidemiologické studie v civilizovaných zemích zřetelně prokazují rostoucí výskyt obezity a dále tím, že při obezitě se vyskytuje řada dalších patologických stavů a konečně tím, že se objevují nové faktory, které ovlivňují metabolismus tuků a příjem potravy.

Největší pozornost je věnována obezitě jako součástí metabolického syndromu (syndrom Reavenův, syndrom X). (Ještě před Reavenem jsme na interní klinice ve FN Pod Petřínem označovali nápadné sdružení různých chorob s obezitou hantýrkou jako „metabolický pytel“. K němu jsme řadili ICHS, hypertenzi, hyperlipidemii, hyperurikemii, degenerativní kloubní onemocnění, zejména gonartrózu, a cholelitiázu.)

Na druhé straně přibývají i malnutriční stavy (mentální anorexie, vliv různých módních diet anebo malnutrice z chudoby).

Vztah mezi obezitou a kostním metabolismem je sice odedávna znám, ale jeho podstata není ani dnes zcela jasná, pouze se ukazuje, že je mimořádně složitá. Běžně je známo, že u obézních žen se vyskytuje osteoporóza podstatně méně často než u žen hubených a že riziko zlomenin u obézních žen je podstatně nižší.

Především se zjistilo, že u obézních nemocných je zvýšená **kostní denzita** (Bone Mineral Density – BMD), zjišťovaná pomocí dvojenergetické radiační absorpciometrie (DEXA), kvantitativní počítačovou tomografií (QCT) i ultrazvukem [1]. Podle Reida je vztah mezi tělesnou hmotností a celkovou BMD statisticky významný ($p = 0,0001$) [2]. Kromě aktuální tělesné hmotnosti ovlivňuje kostní metabolismus **změna tělesné hmotnosti** a to jak u lidí [3,4,5], tak i v experimentu [6].

Změny tělesné hmotnosti se projeví i ve změnách **markerů kost-**

ního obratu. Při úbytku na hmotnosti během 6–8 měsíců se zvýší močový deoxypyridinolin (a hydroxyprolin) až o 50 % [7] a podobné změny byly zjištěny i u jiných markerů kostní resorpce.

Opakovaně bylo prokázáno, že z měkkých tkání je to především množství tělesného tuku, které ovlivňuje kostní obrat [8].

Podobně jako BMD a markery kostního obratu se vzhledem k tělesné hmotnosti mění i výskyt **zlomenin**. V zásadě platí, že ženy s nízkým BMI mají vyšší riziko osteoporotických zlomenin a že úbytek na hmotnosti toto riziko zvyšuje [9]. Hassager a spol. [10] zjistili, že ženy, které utrpěly zlomeninu krčku, vážily v průměru o 3,5 kg méně a ženy se zlomeninou obratlů o 4,4 kg méně než kontrolní osoby. Také úbytek na výšce u starších žen je menší u žen s vyšší tělesnou hmotností [11]. U mužů však nejsou tyto vztahy zřetelné.

Mechanismus vlivu zvýšené tělesné hmotnosti na kost je multifaktoriální. Původně se předpokládalo, že podstatou nižšího výskytu osteoporózy u obézních je výlučně **mechanický vliv** zmnoženého tuku, tedy tah a tlak jako známý stimulus osteoblastické aktivity. Navíc tukový polštář chrání před zlomeninami a působí jako přirozený „hip protector“ („pacient padá do měkkého“).

O mechanickém vlivu zvýšeného množství tukové tkáně není pochyb. Ukazuje se však, že tento vztah je podstatně složitější a že zátěž nepůsobí pouze tahem a tlakem. Navíc je paradoxní, že obézní jedinci se pohybují méně než štíhlí lidé a tedy tento faktor tělesné zátěže se uplatňuje v menší míře. Na mechanické impulzy je citlivý **osteocytární systém** (mechanosenzor), který ovlivňuje osteoblastickou aktivitu. Uplatňuje se dále **zvýšená vaskularizace** při mechanické zátěži, a to zejména v dětství a adolescenci.

Vztah mezi tukovou a kostní tkání může být podmíněn i **gene-**

tickou příbuzností. Mezi osteoblasty a adipocyty existuje i **příbuznost embryonální.**

Významné jsou dále **vlivy hormonální.** Primární roli hrají hormony, jež se účastní příjmu potravy, tj. **gastrointestinální hormony** a hormony, jež jsou geneticky, strukturálně i funkčně vázány s hormony trávicího traktu (např. kalcitonin). Grinspoon a spol. [12] zjistili, že třídní hladování významně snižuje markery osteoblastické aktivity. Mimořádně důležitým gastrointestinálním hormonem, jenž je ve vztahu ke kostnímu metabolismu je **insulin a příbuzné peptidy** [13]. Insulin lze považovat za růstový faktor pro tukovou i kostní tkáň. V Rotterdamské studii [14] se prokázal přímý vztah mezi lumbální BMD a insulinem, a to u žen i u mužů. U nemocných s hyperinsulinémií (při obezitě, diabetes mellitus 2. typu, syndromu polycystických ovaríí aj.) je navíc zvýšená tvorba androgenů a estrogenů a snížená tvorba globulinu vázajícího sexuální hormony (Sex Hormone Binding Globuline – SHBG). Tím stoupá koncentrace volných sexuálních hormonů. Těmito hormonálními změnami lze vysvětlit i nález zvýšené BMD při hirsutismu [15]. Podobný účinek jako insulin má i amylin, peptid o 37 aminokyselinách, jenž je evolučně spřízněn s insulinem a kalcitoninem.

K adipocytárním hormonům, jež přímo ovlivňují kostní metabolismus, patří především **estrogeny.** U obeztních je proto ztráta kosti po menopauze menší (slow losers), než u hubených (fast losers). Dalším hormonem, jenž má vztah k tukové tkáni, energetické bilanci a ke kosti je **leptin,** z adipocytů tukové tkáně a kostní dřevě. Leptin zvyšuje tvorbu a diferenciaci osteoblastů a chondrocytů, u nichž byly nalezeny receptory pro leptin. Cornish a spol. [16] vysvětlují snížený výskyt zlomenin u obeztních zvýšenou hladinou leptinu. Yamauchi a spol. [17] nacházeli vztah mezi BMD a sníženou koncentrací leptinu u žen se zlomeninami obratlů a Farooqui a spol. [18] léčili rekombinantním leptinem dítě s kongenitálním deficitem leptinu. Leptin dále zvyšuje tvorbu osteoprotegerinu a snižuje tvorbu aktivátoru ligandu receptoru NF kappa B (RANKL), což vede k snížené tvorbě osteoklastů a ke snížení kostní resorpce [19]. Leptin působí rovněž prostřednictvím receptorů v CNS [20]. Infuze leptinu do 3. komory působila u experimentálního zvířete úbytek kosti. Mechanismus účinku takto podaného leptinu není zcela objasněn. Při intraventrikulární aplikaci dochází k výraznému úbytku cirkulujícího insulinu. Dalším mechanismem centrálního účinku je vliv na alfa-melanocyty, stimulující hormon (MSH), jenž se secernován po podání leptinu z hypofýzy a jenž působí při celkovém podání výrazné zvýšení kostní resorpce [21]. Sekrece neuropeptidu Y (NPY) z CNS je inhibována leptinem, ale celkové podání NPY má podobné účinky jako leptin, tj. úbytek trabekulární kosti [22]. Leptin tedy nepochybně představuje významné pojítko mezi tukovým a kostním metabolismem, avšak zatím nelze uvažovat o jeho případném léčebném využití při osteoporóze [23]. Ještě méně je známo o účincích dalších látek, které by mohly ovlivňovat jak tukový tak i kostní metabolismus, jako jsou ghrelin, adiponektin, resistin, galanin, natriuretické peptidy, angiotenzinogen aj.

Pokud je mi známo, nebyla provedena studie, která by hodnotila vztahy mezi tukovou a kostní tkání u mužů při androidní nebo gynoidní obezitě. Podstata rozdílu od ženské obezity tkví pravděpodobně v rozdílném hormonálním vybavení.

Jak patrně, jsou vztahy mezi tukovým a kostním metabolismem sice jisté, nicméně zatím nedostatečně objasněné. Známe ale praktické důsledky, které mohou alespoň poněkud zmírnit eventuální dysmorfofobii obeztních žen.

Jelikož tělesná hmotnost nepochybně ovlivňuje metabolismus kosti, kostní mineralizaci i riziko fraktur, byly navrženy jednoduché způsoby, kterými si pacienti sami mohou zhodnotit stav svých

kostí [24] a posoudit potřeby podrobnějšího vyšetření. Jako nejjednodušší je považován tzv. index OST (Osteoporosis Self – assessment Tool – způsob samozhodnocení osteoporózy). Výpočet indexu OST je jednoduchý: $OST = 0,2 \times (\text{hmotnost v kg} - \text{věk v rocích})$. Autoři rozeznávají tři rizikové skupiny osteoporózy: nízké riziko ($OST > 1 \text{ resp. } > 2$), střední ($OST - 3 \text{ až } 1 \text{ resp. } 2$) a vysoké ($OST < -3$). Sami jsme u svých výrazně obeztních pacientů s průměrným BMI 33 (!) zjišťovali OST průměrně 12. Výpočet OST lze považovat za užitečnou (byť i hrubou) skrývací metodu.

Literatura

1. Wapniarz M, Lehmann R, Reincke M, et al. Determinants of radial bone density as measured by PQCT in pre- and postmenopausal women: the role of bone size. *J Bone Miner Res* 1997;12:248–254.
2. Reid IR, Ames R, Evans MC, et al. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women – a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:45–51.
3. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:683–686.
4. Heaney RP, Barger-Lux MJ, Davies KM, et al. Bone dimensional change with age: interaction of genetic, hormonal and body size variables. *Osteoporosis Int* 1997;7:426–431.
5. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1458–1467.
6. Wang CZ, Zhang Y, Xiong YL, et al. Bone composition and strength of female rats subjected to different rates of weight reduction. *Nutr Res* 2000;20:1613–22.
7. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN jr, et al. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:347–352.
8. Pluijm SM, Visser M, Smit JH, et al. Determinants of bone mineral density in older men and women: body composition as mediator. *J Bone Miner Res* 2001;16:2142–2151.
9. Schott AM, Cormier C, Hans D., et al. How hip and whole – body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporosis Int* 1998;8:247–254.
10. Hassager C, Christiansen C. Influence of soft tissue body composition on bone mass and metabolism. *Bone*. 1989;10:415–419.
11. Newberry D, Wickham C, Hodkinson HM. How does obesity protect against osteoporosis? *J Clin Exp Gerontol* 1990;12:203–207.
12. Grinspoon SK, Baum HB, Kim V, et al. Decreased bone formation and increased mineral dissolution during acute fasting in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3628–3633.
13. Bollag RJ, Zhong Q, Ding KH, et al. Glucose – dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177:35–41.
14. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, et al. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam Study. *Bone*. 1996;18:545–549.
15. Dagogo-Jack S, al-Ali N, Qurtom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2821–2825.
16. Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. The direct actions of leptin on bone cells increase bone strength in vivo – an explanation of low fracture rates in obesity. *Bone* 2001;28(Suppl.):88.
17. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2001;55:341–347.
18. Farooqui IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effect of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879–884.
19. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200–209.
20. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A Central control of bone mass. *Cell*. 2000;100:197–207.
21. Cornish J, Callon KE, Mountjoy KG et al. Alfa – melanocyte stimulating hormone – a novel factor affecting bone turnover. *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl 1):201.
22. Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, et al. Hypothalamic Y receptors regulate bone formation. *J Clin Invest* 2002;109:915–921.
23. Thomas T, Burguera B. Is leptin the link between fat and bone mass? *J Bone Miner Res*. 2002;17:1563–1569.
24. Geusens P, Hochberg MC, van der Voort DJM, et al. Performance of risk indices for identification low bone density in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc* 2002;77:629–637.

Bisfosfonáty v léčbě metabolických onemocnění skeletu dospělých

V. Vyskočil

Osteocentrum UK LF PLZEŇ, II. Interní klinika, Fakultní nemocnice PLZEŇ

SOUHRN

Vyskočil V.: **Bisfosfonáty v léčbě metabolických onemocnění skeletu dospělých**

Bisfosfonáty dnes zaujaly vedoucí roli v léčbě celé řady metabolických onemocnění skeletu. Bisfosfonáty jsou v současné době úspěšně používány v léčbě postmenopauzální, senilní, mužské i glukokortikoidy indukované osteoporózy, Pagetovy nemoci, osteolytické kostní choroby u nádorových onemocnění a kostní choroby u transplantovaných. Bisfosfonáty jsou považovány za velmi perspektivní přípravky pro léčbu osteogenesis imperfecta a fibrózní dysplazie. Tento přehled pojednává o dosavadních zkušenostech a současných terapeutických možnostech bisfosfonátů.

Klíčová slova: bisfosfonáty – osteoporóza.

SUMMARY

Vyskočil V.: **Biphosphonates in the management of metabolic skeletal disorders in adults**

Biphosphonates play a leading role in the treatment of several metabolic bone diseases. Biphosphonates are currently being used to successfully treat postmenopausal, senile, male and glucocorticoid-induced osteoporosis, Paget's disease of bone, osteolytic bone disease of malignancy and post-transplant bone disease. Biphosphonates are considered as promising agents in therapy of osteogenesis imperfecta and fibrous dysplasia. This paper gives an overview on current therapeutic use of biphosphonates.

Keywords: biphosphonates – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2004;9(1):6–10

Adresa: MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Osteocentrum, II. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, e-mail: vyskocilv@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 16. 2. 2004

Úvod

Bisfosfonáty dnes zaujaly vedoucí roli v léčbě celé řady metabolických onemocnění skeletu [1] pro svojí účinnost, efektivnost, bezpečnost i farmakoekonomiku léčby.

Trojice vědců ve složení Fleisch, Russell a Francis v šedesátých letech minulého století prokázala, že pyrofosforečnany zabrání úbytku fosforečnanu vápenatého v séru a moči a následně pokusy in vitro dokázaly i inhibici krystalizace fosforečnanu vápenatého včetně inhibice rozpouštění krystalů [2,3].

Charakteristika bisfosfonátů

Bisfosfonáty (BF), původně nazývané difosfonáty, jsou syntetické látky strukturně příbuzné pyrofosfátům, které in vitro rovněž inhibují precipitaci kalcium fosfátu a jeho přeměnu v krystalický hydroxyapatit, ale také brání rozpouštění již vzniklých krystalků. Tímto mechanismem fyziologicky regulují kalcifikaci a dekalifikaci tkání. BF jsou rychle degradovány pyrofosfatázami.

Prvním syntetizovaným BF byl bisfosfonát 1. generace – etidronát, který začal být později používán k zábraně ektopických kalcifikací.

Základní společnou vlastností BF je vazba fosfor-uhlík-fosfor (proto název pyrofosfáty P-C-P) a liší se jen substituenty na postranních řetězcích, které určují jejich relativní účinnost. Relativní potence je určována koncentrací BF, inhibující kostní resorpci u krys a jako základ byla zvolena koncentrace etidronátu [3]. V současné době jsou v různých zemích k dispozici klodronát (*obr. 1*), etidronát (*obr. 2*) (1. generace BF), pamidronát, alendronát (*obr. 4*) – 2. generace BF a zástupci 3. generace – tiludronát, risedronát (*obr. 5*) a nově zcela neúčinnější a již dostupný BF – zoledronát a nakonec zatím jen ve studiích dostupný ibandronát. Rozdělení BF na I.–III. generaci vyplývá z chemického složení

BF, je odvozené od složení postranních řetězců a nemá souvislost s relativní potencí či účinností BF [4]. Ve stejné, např. 3. generaci najdeme ibandronát, risedronát a zoledronát s výrazně rozdílnou potencí účinku. Velmi zhruba lze říci, že čím později byl BF vyvinut, tím vyšší je jeho relativní potence. Potence BF je determinována dvěma modalitami – inhibicí enzymatickou a vazbou ke kostnímu minerálu.

Podle relativní potence inhibice resorpce můžeme rozlišit:

Název bisfosfonátu	Relativní potence
Etidronát	1
Klodronát	10
Tiludronát	10
Pamidronát	100
Alendronát	500
Ibandronát	1 000
Risedronát	2 000
Zoledronát	10 000

Nejdůležitějším efektem BF je inhibice aktivovaných osteoklastů (děje se tak útlumem proteosyntézy, poklesem uvolňování lysozomálních enzymů, snížením aktivity endogenní pyrofosfatázy, poklesem tvorby prostaglandinů, poklesem aktivity glykolýzy a snížením tvorby kyseliny mléčné, která upravuje pH v mikroprostředí na hodnoty optimální pro resorpci kostí). Zároveň je pozorován i kvantitativní pokles počtu osteoklastů přímým cytotoxickým účinkem na osteoklasty a také inhibicí dozrávání prekursorů osteoklastů. BF ve svém důsledku brání odbourávání kostní hmoty. BF zároveň zvyšují délku přežívání osteoblastů [5].

Oba typy vlastností jsou příznivé. Selektivita BF je důležitá pro

afinitu ke kosti, tzn., že působí výhradně v oblasti skeletu a to především v oblasti zvýšené resorpce. Pro tuto selektivitu není zatím jednoznačně vysvětlení. Endokrinní funkce jednotlivých orgánů není BF na rozdíl od jiných antiresorpčních léčiv ovlivněna. Při vývoji vyšších generací BF dochází ke zvyšování antiresorpčních účinků a tím potlačování až eliminaci negativního efektu na mineralizaci a riziko vzniku osteomalacie.

Mechanismus účinku BF [6]

Mechanismus rozdělujeme na 3 úrovně:

1. tkáňová

2. buněčná

3. molekulární

1. Na tkáňové úrovni BF vedou k:

- snížení kostního obratu,
- zvýšení kostní hmoty,
- zvýšení mineralizace,
- zvýšení obsahu minerálu (bone mineral content – BMC) i denzity kostního minerálu (bone mineral density – BMD).

2. Na buněčné úrovni je u BF nejdůležitější:

- afinita BF k buněčným povrchům osteoklastů (OCL),
- narušení resorpční membrány OCL.

3. Na molekulární úrovni vedou BF k těmto enzymatickým a buněčným změnám:

- inhibici farnesyldifosfát syntetázy,
- redukcí geranylgeranyldifosfátu a prenylace malých guanosin trifosfatů (GTPáz),
- narušení cytoskeletální organizace tzn. adheze a migrace OCL,
- inhibice funkce OCL vedoucí k jejich apoptóze.

BF proniká zhruba po 4 hodinách do osteoklastu a dochází k narušení transportu buněčných organel i migrace buňky s následnou inhibicí resorpční i sekreční činnosti. Ovlivnění probíhá současně na mnoha úrovních. I. generace bisfosfonátů reprezentovaná etidronátem a klodronátem působí prostřednictvím inhibice ATP analogů nebo inhibice fosfatázy. Naproti tomu II. a III. generace reprezentovaná alendronátem (ALN) a risedronátem (RIS) působí prostřednictvím blokády prenylace.

K nejzajímavějším účinkům BF patří ovlivňování mevalonátové cesty BF obsahujícími dusík, jinak nazývanými též aminobisfosfonáty.

Mevalonátová cesta je způsob syntézy cholesterolu, kdy klíčový enzym je hydroxymetylglutarylkoenzym A (HMG-CoA), resp. jeho reduktáza, která katalyzuje přeměnu HMG-CoA na mevalonát, prekurzor cholesterolu [6]. Právě do této metabolické cesty zasahují BF tím, že inhibují syntézu farnesyl pyrofosfátu, čímž blokují přeměnu mevalonátu na farnesyl pyrofosfát a tím snižují syntézu prekursoru cholesterolu (obr. 3). Zkráceně někdy hovoříme o blokáde mevalonátové cesty.

Tento efekt se zřejmě dominantně podílí na urychlení apoptózy OCL. Druhá skupina BF neobsahující dusík může být inkorporována do fosfátových řetězců sloučenin obsahujících ATP. U bisfosfonátů I. generace, tedy bez amino skupiny, se připouští jistý stupeň degradace v OCL. Mechanismus působení se vysvětluje energetickým vyčerpáním OCL nahromaděním nehydrolyzovatelných analogů ATP. U aminobisfosfonátů takováto biodegradace nebyla dosud popsána. BF tedy mohou být podle mechanismu účinku rozděleny na dvě skupiny – s přítomnou či chybějící aminoskupinou. BF ovlivňují i jiné buňky, např. osteoblasty a makrofágy.

Biodegradace, eliminace

BF nejsou v zásadě biodegradabilní, ale některé jejich postranní řetězce mohou být metabolizovány. Důležitou charakteristikou BF je jejich nízká biologická dostupnost, která se po perorálním podání pohybuje mezi méně než 1 a 10 %, nejlepší (kolem 5 %) je u ky-

seliny klodronové, ale v naprosté většině případů dosahuje pouze 3 % [3]. BF se vstřebávají jak v žaludku, tak i v tenkém střevě. Až 60 % resorbovaných BF je zabudováno do kostní tkáň, zbytek je rychle vyloučen močí. Biologický eliminační poločas cirkulujících BF je 0,5–2 hodiny. Plazmatická clearance je mezi 6–10 hodinami. Doba, po kterou jsou BF zabudovány v kostní tkáni člověka je pravděpodobně vyšší než 10 let. Zásah BF do kostní resorpce a formace je spojen i s celkovými změnami kalciového metabolismu. Dochází k mírnému poklesu sérových koncentrací kalcia a dojde ke stimulaci sekrece parathormonu (PTH) a ke zvýšení renální tvorby kalcitriolu, tím pak dochází k zvýšení tubulární reabsorpce kalcia. Zvýšení střevní i renální produkce kalcitriolu vede ke zvýšení střevní absorpce kalcia. Tyto adaptační změny zajišťují, že nedochází k rozvoji symptomatické hypokalcémie. Pokud zaznamáme vyšší hodnoty PTH při léčbě BF, znamená to nedostatečný příjem kalcia.

Užívání

BF jsou dostupné ve 2 aplikačních formách: parenterální čili intravenózní a perorální tabletové.

Intravenózní aplikace BF je s výjimkou ibandronátu (IBA) nutná v infuzi. Pamidronát (PAM) i nejnovější a nejučinnější BF zolendronát (ZOL) se podávají v infuzi. U PAM je aplikace infuze minimálně 60 min. a nutná předchozí rehydratace, naproti tomu u ZOL stačí 15 min. a předchozí podání infuze fyziologického roztoku k rehydrataci již není nutné. I tyto skutečnosti předurčují vyšší generaci injekčních bisfosfonátů pro ambulantní použití a zvyšující se interval mezi podáváním u ZOL jeden rok zvyšují pohodlí i compliance pacientů. U perorální aplikace je nutné zapít dostatečným množstvím čisté vody. Na rozdíl od návodů přikládaných výrobcí k preparátům kalcia, které doporučuje ranní podávání na lačno, správné podávání kalciových preparátů se doporučuje v odstupu minimálně 4 hodin od BF a preparátů hořčičku, a pokud je vápník podáván jen v jedné dávce, pak nejlépe v druhé polovině dne. Z hlediska tlumení sekrece PTH je nejlepší doba podávání večer. Běžná strava rovněž výrazně snižuje resorpci bisfosfonátů a odstup by měl být alespoň 30 minut. Po požití léku je potřeba zůstat 30 minut ve vzpřímené poloze. V případě ALN a RIS je nutno zapít lék čistou vodou, nikoliv minerálkou. BF vyvolávají v malém procentu případů peptické léze horní části GIT, mohou aktivovat vředovou chorobu gastroduodena, způsobit ezofagitidu [7], vřed až strikturu jícnu. Tyto nežádoucí účinky se vyvinuly zejména u pacientů, kteří nedodrželi doporučený způsob podávání (zapítí léku dostatečným množstvím vody, zákaz ulehnutí po požití léku či, současně užívání nesteroidních antirevmatik, především acylpyrinu). V řadě studií s ALN i RIS u pacientů se sekundární osteoporózou, kdy je odolnost žaludeční sliznice navíc snížena podáváním kortikoidů, a mnohdy i řadou nesteroidních antirevmatik, nebyla zjištěna vyšší incidence závažných nežádoucích účinků ve srovnání se skupinou užívající placebo [8].

V současné době, kdy je více než rok na trhu dostupná jednotýdenní forma u ALN a nově i u RIS, jsou vedlejší gastrointestinální účinky spíše vyjimečné. Snášenlivost jednotýdenních forem je obecně výborná a při problémech vyskytujících se při léčbě je třeba nejprve hledat problém v doplňkové substituční terapii, obvykle dělají problémy effervescentní formy kalcia.

Indikace u nás dostupných bisfosfonátů

Podávání BF a jejich úhrada z veřejného zdravotního pojištění jsou u nás vymezeny indikací jednotlivých preparátů a specializací lékaře.

Nejčastěji jsou BF používány v těchto indikacích: postmenopauzální osteoporóza (OP), steroidní resp. glukokortikoidy vyvolaná OP, senilní OP, mužská OP, Pagetova choroba a nádorem vyvolané hyperkalcémie a léčba osteolytických kostních metastáz. Zvláštní kapitolou je kostní choroba po transplantacích.

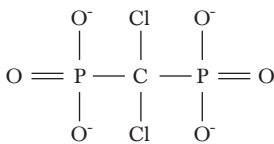
Postmenopauzální osteoporóza

Alendronát, risedronát

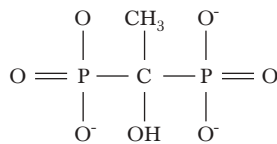
Zrychlené odbourávání kostní hmoty u třetiny postmenopauzálních žen z původního 1 % na 2–5 % ročně je dáno poklesem hladiny estrogenů. Estrogeny tlumí produkci cytokinů (zejm. IL-6) osteoblasty, a tím tlumí aktivaci osteoklastů. BF vedou k inhibici osteoklastů, snížení kostní přestavby a ke zvýšení kostní hmoty. V tříleté studii s ALN zvané FIT (Fracture Intervention Trial), zahrnující přes 2 tisíce postmenopauzálních žen, došlo téměř k 50% redukci vzniku nových fraktur obratlů, 90% redukci mnohočetných fraktur páteře, a přibližně poloviční redukci fraktur krčku femuru i předloktí. BMD vzrostla v oblasti bederní páteře o 6,2 % a v oblasti kyčle o 4,7 %. Ve studii fáze IIb/III byl u 1 500 žen zjištěn nárůst BMD v oblasti bederní páteře o 8,8 %, v oblasti krčku femuru a trochanteru o 5,9 a 7,8 %.

Léčebně se užíval ALN v dávce 10 mg denně, nyní se používá dávka 70 mg 1x týdně. Preventivně je v zahraničí podávána denní dávka poloviční, tzn. 5 mg. Inhibiční efekt potentních aminoBF včetně ALN na kostní obrat u postmenopauzální osteoporózy přetrvává po vysazení léčby alespoň jeden rok [9,10].

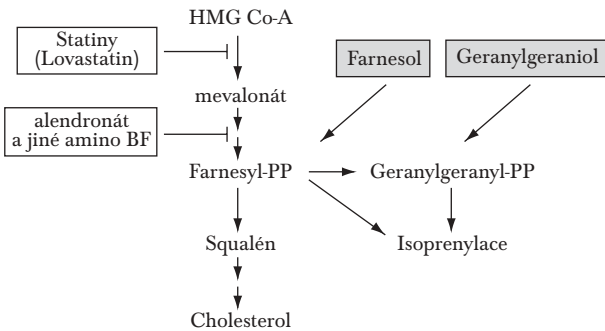
Obr. 1
klodronát



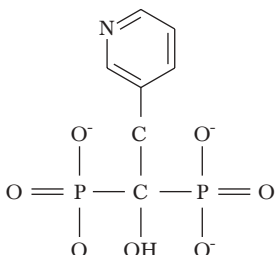
Obr. 2
etidronát



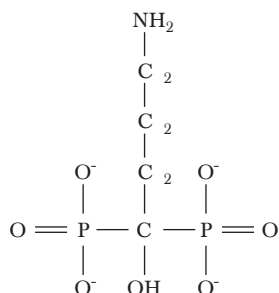
Obr. 3



Obr. 4
alendronát



Obr. 5
risedronát



V Harrisově studii u postmenopauzálních žen léčených 5mg RIS se zaměřením na výskyt vertebrálních i nonvertebrálních zlomenin došlo během 3 let ke zvýšení BMD v oblasti bederní páteře o 5,4 %, krčku stehenní kosti o 1,6 % a trochanteru o 3,3 %, přičemž statisticky významné rozdíly byly pozorovány již po 6ti měsících léčby [11].

Efekt na snížení rizika zlomenin

Velké randomizované kontrolované studie jasně prokázaly kladný efekt orálního ALN na kostní minerální denzitu a výskyt fraktur mezi ženami s postmenopauzální vertebrální osteoporózou během 3leté periody, ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou kalcielem, která měla kostní ztrátu. Průměrné změny BMD mezi léčenou a kontrolní skupinou po 3 letech byly 8,8 % na páteři, 5,9 % na kyčli a 2,5 % na celém těle. V této studii bylo léčení spojeno s 48% redukcí v zastoupení žen s novými vertebrálními frakturami, sníženou progresí vertebrálních deformit a signifikantní redukcí ztráty výšky. Ve druhé studii, 6 000 žen mezi 55–80 lety, vybraných z obecné populace, podstoupilo RTG Th a LS páteře. 2 000 žen s vertebrálními deformitami bylo náhodně vybráno k terapii s ALN/vápníkem nebo vápníkem samotným. U žen léčených ALN byla vykázána 57% redukce bolestivých páteřních fraktur, 44% redukce fraktur zápěstí a 50% redukce fraktur kyčle [12]. Přetrvávání efektu ALN na BMD a kostní markery je přímo úměrné předchozí době podávání [10,13].

Bisfosfonátem třetí generace je risedronát (RIS), který podobně jako ALN má podle medicíny založené na důkazech (evidence based medicine – EBM) data o redukcí vertebrálních fraktur o 61 % po 1. roku léčby v mnohonárodní studii a 65 % u severoamerické populace. U pacientů s vysokým rizikem zlomenin – tzn. při 2 vertebrálních frakturách byla tato redukce vyšší, tzn. podle typu studie o 65 % a u severoamerické dokonce o 74 %. U zlomenin v oblasti kyčle byla redukce 40%, u skupiny s prevaletní vertebrální zlomeninou 60% [14] a u nonvertebrálních zlomenin 30%. Od října 2003 je k dispozici i u nás jednotýdenní forma RIS.

Pro léčbu osteoporózy se užívají v zahraničí i IBA 2 mg jedenkrát za 2–3 měsíce [15,16] a ZOL 4 mg v 15 min infuzi jedenkrát ročně. U nás v indikaci osteoporózy je tato léčba zatím podávána pouze v rámci klinických studií.

V současné době naprosto převládají jednotýdenní formy ALN a RIS.

Nespornou výhodou BF je jejich farmakoekonomika z hlediska přetrvávajícího účinku na kost. Pokud se hodnotila farmakoekonomika léčby, a to i s ohledem na extraskeletální účinky jednotlivých preparátů, pak ve věku 50 let je za předpokladu, že se prokáže dlouhodobý pozitivní efekt na kardiovaskulární aparát, raloxifen poněkud ekonomičtější. U starší populace jsou opět i se započtením extraskeletálního efektu ekonomičtější BF, zvláště pak ALN [17]. Nespornou předností obou BF jsou data EBM na snižování rizika zlomenin krčku. Náklady na léčbu zlomenin krčku jsou 10x vyšší než náklady na zlomeniny distálního předloktí či zlomenin obratlů. Léčebně užití ALN i RIS s sebou přináší pozitivní vliv na BMD ve všech oblastech skeletu a prokázané snížení rizika zlomenin v oblasti páteře, kyčle i distálního předloktí.

Steroidní osteoporóza

Alendronát, risedronát

Harvey Cushing popsal spojení mezi osteoporózou a nadprodukci kortizolu nadledvinami již v r. 1932, ale souvislost osteoporózy s léčbou kortikosteroidy byla poznána až mnohem později: v r. 1954 Curtis a spol. referovali o kompresivních frakturách obratlů u čtyř mužů léčených kortizonem. Podobné případy se již před tím vyskytly u žen, ale nebylo možné vyloučit, že fraktury byly důsledkem nízkých hodnot BMD.

Chronické užívání kortikosteroidů je nejčastější příčinou osteoporózy, vyvolané léky. Šíří problému si můžeme ozřejmit skuteč-

ností, že osteoporózou trpí v současné době 30 až 50 % pacientů užívajících kortikosteroidy.

Riziko vzniku osteoporózy vzniká tehdy, je-li léčba kortikoidy delší než 3 měsíce, a současně, je-li dávka steroidů vyšší než 7,5 mg prednisonu na den nebo 35 mg hydrokortisonu na kg hmotnosti a den. Kortikosteroidy přímo inhibují novotvorbu kosti, dále inhibují vstřebávání vápníku ve střevní stěně, nezávisle na hladině vitamínu D, a zvyšují jeho vylučování ledvinami. Tyto změny vedou k sekundární hyperparathyreóze. Během prvních 6 měsíců léčby se ztráta kosti pohybuje kolem 6–10 %, později se snižuje na 1–2 % ročně. Současné měření kostní denzity metodou DXA umožňují tuto časovou ztrátu monitorovat za předpokladu, že je měření provedeno na počátku léčby, nebo v relativně krátkém časovém intervalu. V řadě různých studií byl prokázán jednoznačný protektivní účinek BF. Preventivní podávání v dávce 5 mg ALN denně spolehlivě ochránilo BMD, v léčebné dávce (10 mg) i při trvajícím nadbytku kortikosteroidů došlo k úpravě až normalizaci kostní denzity [8,18].

Stejně tak RIS byl podáván v rozsáhlé studii, zahrnující muže a pre- i postmenopauzální ženy ve věku 18–85 let, kteří užívali kortikoidy v ekvivalentní dávce větší než 7,5 mg prednisonu denně a z těchto důvodů byli léčeni dávkou 2,5 mg nebo 5 mg RIS či placebem společně s 1 000 mg kalcia a 400 UI vitamínu D denně. Ve skupině mužů došlo k významnému nárůstu BMD v bederní páteři u obou skupin léčených 2,5 i 5 mg RIS a to o 2,1 % a 4,8 % ve srovnání s placebem, tj. skupinou užívající pouze kalcium a vitamín D. U premenopauzálních žen byl zaznamenán významný nárůst pouze ve skupině s 5 mg RIS denně a u postmenopauzálních žen potvrzen nárůst v obou neplacebových skupinách o 2,1 % a 1,9 % ročně. Zároveň došlo k statisticky významnému 70% poklesu rizika zlomenin shodně v obou léčených skupinách bez rozdílu použité dávky RIS. Ačkoli je steroidní osteoporóza považována za částečně až plně reverzibilní, některé studie ukazují, že k spontánní reparaci dochází velmi pozvolna s normalizací BMD za řadu let. Pokud po tuto dobu pacienti zůstávají v pásmu osteoporózy, jsou více ohroženi rozvojem patologických fraktur.

Ačkoliv oba nejužívanější preparáty mají data ze studií na fraktury při denním podávání, preferujeme nyní jednoznačně jednotýdenní podávání i z hlediska výborné GIT snášenlivosti. V případě silných bolestí při artrotických obtížích lze s výhodou užít coxiby.

Senilní osteoporóza

Alendronát, risedronát

V pozdním věku dochází opět ke zvýšení kostního obratu [3], přestože u této věkové skupiny žen nelze již podíl deficitu estrogenu předpokládat. Ve výše zmíněné FIT studii profitovaly z podávání alendronátu i ženy vysokého věku (nad 75 let) a s těžkou osteoporózou – tedy v nejvyšším riziku fraktur. Předpokládané snížení střevní resorpce u této věkové skupiny se nepotvrdilo, naopak léčba vykazovala větší ekonomické výhodnosti „cost effectiveness“. Léčba i dávkování je identické jako u postmenopauzální osteoporózy. RIS má v nejrozsáhlejší studii 9 331 pacientek, kde primárním cílem bylo sledování snížení rizika zlomenin v oblasti kyčle [14], kde bylo dosaženo 60% redukce rizika u pacientek s prevalentní vertebrální frakturou. Naproti tomu se nepotvrdil efekt RIS u žen, které byly vybrány jen na podkladě klinických rizikových faktorů a neměly osteoporózu. Přestože tato věková skupina žen má zvýšený výskyt GIT obtíží, ani v této studii nebyly zaznamenány zvýšené vedlejší GIT účinky a byly shodně s placebovou skupinou [14].

Mužská osteoporóza

Alendronát, risedronát

Mužská osteoporóza zůstávala řadu desetiletí bez povšimnutí. Ukazuje se, že až 30 % všech fraktur krčku a 20 % páteřních fraktur se týká mužů. Navíc muži mohou utrpět frakturu při vyšší hod-

notě BMD než ženy. Patofyziologie této formy osteoporózy je kromě hypogonadálních stavů a dalších sekundárních příčin velmi málo prozkoumána. Na rozdíl od jasných diagnostických i léčebných kritérií osteoporózy u postmenopauzálních žen zde oficiální doporučení neexistují a pouze se aplikuje diagnostika, tedy měření denzity jako u osteoporózy postmenopauzální. Bisfosfonáty jsou lékem volby zejména u idiopatických forem [19].

Pagetova nemoc byla popsána v roce 1877 Pagetem velice výstižně jako osteiitis deformans.

Nadměrně aktivní osteoklasty jsou mnohohaderné a obsahují virové inkluze. Rovněž osteoblasty mají zvýšenou aktivitu a vznikají tak ztluštělé kostní trávce se zhrubělou kostní strukturou, která je patrná na rtg jako trabekularizace. Atypické mozaikovitě ukládání kolagenu má za následek rozšíření kosti, která však má zcela jiné mechanické vlastnosti, přestože se zdá dostatečně kalcifikovaná. Postihuje kost v typické lokalizaci, lebka, pánev, tibiae, obratle, paže a klíční kost.

Nejčastějšími klinickými příznaky jsou únavnost, bolest kostí event. tlaková bolestivost, oslabení sluchu, deformace a zduření postižených míst, typické je zvětšování lebky a deformita bérce či stehna, eventuálně snížená pohyblivost. Laboratorně nacházíme zvýšenou kostní frakci ALP, osteokalcin, zvýšené močové deoxypridoliny.

Mezi komplikace tohoto onemocnění patří fraktury postižených kostí, eventuálně paraplegie. Při postižení base lebky se vyskytují hluchota, či slepota, výjimečný je maligní zvrát onemocnění – osteosarkom.

U Pagetovy nemoci jsou bisfosfonáty prvním lékem volby. Cílem léčby Pagetovy nemoci je normalizace zvýšeného kostního obratu, kterou hodnotíme především hladinou kostní frakce ALP. Dávka léku je určována aktivitou a rozsahem onemocnění, ale nejdůležitější pro dávku i dobu podávání je lokalizace patologických ložisek. Dávka i doba podávání se bude lišit při postižení klíčku a např. diafýzy stehenní kosti nebo base lebky, kde hrozí útlak senzitivních nervů. Sledují se 1–2 biochemické parametry kostního obratu a při jejich opětovném vzestupu asi o 25 % se znovu zahajuje léčba. Při léčbě bisfosfonáty se hladina kostní frakce alkalické fosfatázy (kALP) normalizuje do 3–6 měsíců, ostatní markery kostní resorpce mezi 2.–3. měsícem. Velkým přínosem bisfosfonátů je dlouhodobý přetrvávající efekt, který je hlavním důvodem jejich preference před kalcitoninem. Kromě analgetického efektu dochází k částečné úpravě skeletálních deformit a s tím souvisejících neurovaskulárních komplikací, normalizuje se hyperkinetická cirkulace [3]. Účinkem léčby dochází k normalizaci tvorby zdravé, lamelární kosti z kosti vláknité (woven bone).

Klodonát, pamidronát, alendronát, risedronát, ibandronát

Klodonát (CLN) se podává perorálně v průměrné dávce 800–1 600 mg denně rozděleně ve 2 dávkách po dobu 3–6 měsíců nebo parenterálně v kumulativní dávce 1 500 mg. PAM se podává u dospělých v dávce 60 mg denně, u závažných forem 180 mg, orientačně lze užít schéma 4,5 mg/kg denně, ALN 40 mg denně 3–6 měsíců, RIS 10–30 mg denně, IBA (2 mg) jsou podávány jednorázově nitrožilně jako bolus, ZOL v dávce 2–4 mg jednorázově, 4mg dávka se podává ve formě 15 minutové infúze. Nejužívanějšími preparáty zůstávají dnes ALN a RIS. IBA se zatím nedovází a jeho indikace pro léčbu Pagetovy choroby v ČR rovněž nebyla dosud schválena.

Osteolytická kostní choroba u nádorových onemocnění

Počáteční terapie osteolytické kostní choroby u nádorových onemocnění a nádorem vyvolané hyperkalcémie zahrnuje léčbu primárního nádoru (excisi, chemoterapii, hormonální terapii a radioterapii). Hyperkalcémie v akutní fázi je nejprve léčena doplněním tekutin. Objemová náhrada (2–4 litry během počátečních

24–48 hodin) je první fází terapie, je-li přítomna dehydratace [20]. Během rehydratační fáze léčby je třeba pečlivě sledovat bilanci tekutin (příjem a diurézu). Jiné intervence jsou považovány za méně účinné. Mezi dřívější doporučení patřilo subkutánní podávání kalcitoninu v dávce 4–8 IU/kg každých 12 hodin. Dle současných poznatků může být u těžké, život ohrožující hyperkalcémie kalcitonin účinný v kombinaci s BF. Problémem i u BF je skutečnost, že léčebně navozený efekt po vysazení léčby rychle odeznívá [20,21].

Léčba: klodronát, ibandronát, alendronát, risedronát, zoledronát
Bisfosfonáty jsou i zde prvním lékem volby [23,24,25].

CLO se užíval v dávce 300 mg denně po dobu 5 dnů. Dnes je bohužel nově zrušen dovoz injekční formy a zbývá tak jen perorální 2x 800 mg, nověji pak 2 x 520 mg CLO. PAM se obvykle užíval v infusích 30–60 mg [18,26,27].

ALN lze krátkodobě užít v dávce 40 mg denně perorálně, nebo 70 mg ob den, podobně risedronát 10 mg denně, nebo 35 mg ob den, ale větší efekt u posledně jmenovaných preparátů na vlastní prognózu základního onemocnění zatím jednoznačně prokázán nebyl.

IBA se užívá obvykle jako 2–3 mg bolus, nebo v infuzi 4–6 mg denně, podobná situace je u ZOL, kde se užívají 4 mg v 15 minutové infuzi o objemu 100 ml jedenkrát za 4 týdny [28].

Kostní choroba po transplantacích

Alendronát, zoledronát

Kostní choroba se postupně stává hlavní komplikací po transplantaci orgánů [18,20]. V poslední době bylo dosaženo prodloužení životnosti transplantovaných orgánů úpravou imunosupresního režimu a zavedením cyklosporinu. Tyto změny sice nesporně prodlužují život pacientů a přispívají k jeho kvalitě, na kosti však mají negativní vliv.

V prvních šesti až dvanácti měsících po transplantaci jater nebo srdce dojde přibližně u jedné třetiny pacientů k frakturám, které mohou způsobit dlouhodobou neschopnost. Transplantace ledviny je léčbou v posledním stadiu selhání ledvin. Mnoho faktorů předurčuje pacienty po transplantaci ledvin ke snižování kostní hmoty.

Přestože některé patogenetické faktory zodpovědné za kostní chorobu jsou běžné u všech typů transplantací, existují též významné rozdíly, např. rozvinutá kostní choroba, užívání imunosupresiv. Vzhledem ke zvyšující se délce života pacientů po transplantacích, je prevence a léčba kostní choroby jednou z hlavních priorit. Bez prevence a léčby se zvyšuje riziko fraktur [2]. Nejvíce dat je s CLO [3], pak s PAM, nejen u transplantací ledvin, srdce, ale i plic.

ZOL v dávce 4 mg každé 3 měsíce dokázal zabránit ztrátě kosti v prvních šesti měsících po transplantaci ledvin. ALN i RIS jsou doporučovány na základě studií, ve kterých byly použity k prevenci a léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy.

Možné další budoucí indikace bisfosfonátů

- Osteogenesis imperfecta
- Fibrózní dysplazie
- Prevence uvolňování implantátů v ortopedii
- Prevence uvolňování implantátů ve stomatologii
- Prevence ztráty kosti u chronických onemocnění spojených s imobilitou pacienta

Závěr

Bisfosfonáty jsou syntetické nehormonální preparáty s vysokou afinitou ke kostní tkáni a proto mají maximum účinku v oblasti skeletu. Inhibují kostní resorpci ovlivněním funkce a počtu osteoklastů. Základní indikační oblastí BF jsou stavy se zvýšeným kostním obrátem či ztrátou a hyperkalcémií. BF jsou nejúčinnějšími preparáty jak z hlediska efektu na zvýšení BMD, tak snížení kost-

ního obrátu. Účinek BF na redukcii rizika zlomenin a to jak u vertebrálních, tak nonvertebrálních zlomenin nebyl zatím jinými léky překonán.

Literatura

1. Delmas PD. Bisphosphonates in the treatment of bone disease. *NEJM* 1996; 335:1836.
2. Fleisch H, Russel RGG, Bisaz S, et al. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest* 1970;1:12–18.
3. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Diseases. Third Edition. New York: The Parthenon Publishing Group, 1997:32–38,39–57,58–63,69–85,117–144,112–116.
4. Papapoulos SE. Bisphosphonates: Structure-activity relations from a clinical perspective. *Medicina (B Aires)* 1997;57(Suppl.1):61–64.
5. Shane E, Adesso V, Namerow PB, et al. Alendronate versus Calcitriol for the Prevention of Bone Loss after Cardiac Transplantation *N Engl J Med* 2004; 350:767–776.
6. Schmidt A, Rutledge SJ, Endo A, et al. Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3068–3073.
7. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL, et al. United Kingdom experience with alendronate and oesophageal reactions. *Br J Gen Pract* 1998;48:1161–1162.
8. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *NEJM* 1998;339:292–299.
9. Ravn P, Christensen JO, Baumann M, et al. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: Prediction of bone mass changes during treatment. *Bone* 1998;22:559–564.
10. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997;103:291–297.
11. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. For the Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group: Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis. *JAMA*. 1999;282:1344–1352.
12. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. Results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997;157:2617–2624.
13. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100:1475–1480.
14. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group*. *NEJM* 2001;344:333–340.
15. Rago L. Ensuring access to drug products that are of acceptable quality. WHO Pilot Procurement, Quality and Sourcing („pre-qualification“) project WHO/EDM Technical briefing seminar, 2 October 2002, Geneva. WHO Web site <http://www.who.int/medicines/organization/>
16. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997;103:298–307.
17. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, et al. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002;6(29).
18. Gonnelli S, Rottoli P, Capolario C, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tiss Int* 1997;61:382–385.
19. Brunner K, Fleisch H, Senn H. Bisphosphonates and Tumor Osteolysis, Recent Result in cancer research 1989;116.
20. Eastel R, Boyle IT, Compston J, et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *Q J Med* 1998;91:71–92.
21. Adami S, Zamberlan A, Mian M, et al. Duration of the effects of intravenous alendronate in postmenopausal women and in patients with primary hyperparathyroidism and Paget's disease of bone. *Bone Miner* 1994;25:75–82.
22. Hilner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonates in Breast Cancer. *J Clin Onc* 2000;18:1378–1391.
23. Boissier S, Magnetto S, Frappart L, et al. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 1997;57:3890–3894.
24. Kanis JA, Powles T, Paterson AHG, et al. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996;19:663–667.
25. Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. Editorial. *NEJM* 1998;339:398–400.
26. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2552–2559.
27. Horowitz M, Wishart JM, Need AG, et al. Primary hyperparathyroidism. *Clin Geriatr Med* 1994;10:757–775.
28. Lipton A, Berenson JR, Levy E, et al. Phase II study of the bisphosphonate zoledronate in patients with osteolytic lesions. Presented at 1999 Second Int Conf Cancer Induced Dis, Davos, Switzerland, March 27–29,1999.

Možnosti léčebného použití bisfosfonátů v dětském a dorostovém věku

Š. Kutílek¹, M. Bayer², V. Vyskočil¹

¹Osteocentrum FN a LF UK Plzeň

²Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Kutílek Š., Bayer M., Vyskočil V.: **Možnosti léčebného použití bisfosfonátů v dětském a dorostovém věku**

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga pyrofosfátů, které inhibují osteoklastickou resorpci kostní hmoty. Bisfosfonáty jsou v dospělém věku používány u postmenopauzální i sekundární osteoporózy, u hyperkalcemických stavů provázejících nádorová onemocnění či imobilizaci, u kostních metastáz nádorových onemocnění, u heterotopických kalcifikací, posttransplantačních stavů a u Pagetovy choroby. I když žádný z dostupných bisfosfonátů není registrován pro léčbu u dětí, bisfosfonáty již byly s úspěchem použity v dětském věku v řadě indikací (osteogenesis imperfecta, idiopatická juvenilní osteoporóza, sekundární osteoporóza, fibrózní dysplázie, hyperkalcémie). Současná omezení pro pediatrii jsou podmíněna dosavadními nedostatečnými zkušenostmi s jejich použitím, především s ohledem na možný nežádoucí vliv léčby na skelet (mineralizace kostí a jejich růst do délky) a některé krátkodobé nežádoucí účinky (dyspeptické obtíže při perorální aplikaci, hypokalcémie, hypofosfatémie, febrilie, flebitida při intravenózní aplikaci, alergické kožní reakce, leukopenie, zhoršení funkce ledvin a jater). V současné době existují literární údaje o podávání bisfosfonátů více než 700 dětem. Nejčastěji byl podle literárních údajů dětským pacientům podáván pamidronát (více než 400 dětem, zvláště dětem s osteogenesis imperfecta) a alendronát (n = 70), vzácněji etidronát, klodronát, olupadronát. Dlouhodobá léčba bisfosfonáty vedla u dětí ke zvýšení pubertálního růstu, zmírnění bolesti, zlepšení hybnosti a poklesu počtu zlomenin. U pacientů s hyperkalcemickými stavy vedlo podání bisfosfonátů k úpravě kalcémie. Bisfosfonáty představují perspektivní skupinu léků a proto se standardizací jejich léčebného použití v dětském a dorostovém věku v současné době zabývá pediatrická pracovní skupina American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

Klíčová slova: bisfosfonáty – dětský věk.

SUMMARY

Kutílek Š., Bayer M., Vyskočil V.: **The possibilities of using bisphosphonates in the treatment of children and adolescents**

Bisphosphonates are synthetic analogues of pyrophosphate that inhibit bone resorption. Bisphosphonates have been used in adults with postmenopausal and secondary osteoporosis, hypercalcaemia of malignancy, immobilization-induced hypercalcaemia, bone metastases, heterotopic ossifications, post-transplant bone disease and Paget's disease. Although not approved by regulatory authorities for use in children, bisphosphonates have been successfully used to treat children with osteogenesis imperfecta, idiopathic juvenile osteoporosis, secondary osteoporosis, fibrous dysplasia of bone, hypercalcaemia. Current limitations in children are due to lack of experience, especially regarding the bone mineralization and longitudinal bone growth and some transient adverse reactions (dyspepsia, hypocalcaemia, hypophosphatemia, rise in temperature, phlebitis, allergic skin reactions, leukopenia, decreased renal and hepatic function). According to currently available literature, bisphosphonates have been successfully used in more than 700 children, with pamidronate being the most frequently used one (more than 400 children, especially with osteogenesis imperfecta), followed by alendronate (n = 70), etidronate, clodronate and olupadronate. The treatment with bisphosphonates resulted in improved pubertal growth, substantial relief from chronic pain, improvement in mobility and a decrease in fracture rate. In patients with hypercalcaemia, administration of bisphosphonates resulted in normalization of serum calcium concentrations. Bisphosphonates represent a perspective group of drugs for treatment of bone and mineral disorders which until recently did not have satisfactory therapy. The standardization of bisphosphonates therapy in childhood is being discussed by the Pediatric Initiative of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

Keywords: bisphosphonates – childhood.

Osteologický Bulletin 2004;9(1):11–15

Adresa: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Osteocentrum FN Plzeň, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, tel.: 377 402 104, fax: 377 423 191, e-mail: kutileks@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 20. 2. 2004

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga pyrofosfátů. Pro bisfosfonáty je charakteristická vazba P-C-P. Přítomnost této vazby činí bisfosfonáty odolnými k enzymatické degradaci v organizmu [1]. Bisfosfonáty byly poprvé syntetizovány v polovině 19. století jako inhibitory precipitace krystalů uhličitanu vápenatého a byly původně používány pro změkčování vody [1]. Typickou vlastností bisfosfonátů je vazba na krystaly, inhibice jejich tvorby a shlukování [1]. Koncem 60. let minulého století byl v experimentu poznán jejich inhibiční vliv na arteriální kalcifikace a též jejich anti-resorpční účinek na kostní tkáň [1–3]. Bisfosfonáty se dělí na tři

generace. Do I. generace patří etidronát a klodronát, do II. generace pamidronát a alendronát, do III. generace ibandronát, zoledronát, risedronát a tiludronát. Bisfosfonáty inhibují resorpci kostní tkáň vyvolanou osteoklasty, snižují diferenciaci, dozrávání, tvorbu a aktivitu osteoklastů a vedou k jejich apoptóze. Nepřímo též tlumí produkci cytokinů, které resorbují kostní tkáň [1–3]. Antiresorpční účinek bisfosfonátů se vysvětluje zásahem do cyklu mevalonátu s následnou poruchou prenylace proteinů, čímž zvyšují apoptózu osteoklastů [1,3]. Bisfosfonáty rovněž inhibují kalcifikaci měkkých tkání. U bisfosfonátů I. generace je schopnost ovlivňovat mineralizaci měkkých tkání obdobná jako jejich antiresorpční ak-

aktivita. U bisfosfonátů vyšších generací je ovšem antiresorpční aktivita 1 000x vyšší než útlum mineralizace [1]. Dostupnost bisfosfonátů v organizmu po perorálním podání je velmi nízká – ze záživacího traktu se vstřebává 0,7 % až 5 % podané dávky a toto může být dále sníženo současnou přítomností potravy, nápojů nebo jiných farmak. V organizmu se asi polovina absorbované látky zabudovává do kostí a je v nich dlouhodobě deponována. Biologický poločas bisfosfonátů ve skeletu se odhaduje na řadu let, podle aktivity remodelačních cyklů. Zbytek je vylučován ledvinami v nezměněném stavu, protože bisfosfonáty nepodléhají biotransformaci [1–3]. Léčebně jsou v dospělém věku indikovány u postmenopauzální i sekundární osteoporózy, hyperkalcémie provázející nádorová onemocnění, kostních metastáz nádorových onemocnění, hyperkalcémie pacientů upoutaných na lůžko, heterotopických kalcifikací, hyperparatyreózy, posttransplantačních stavů a u Pagetovy choroby [1–3].

Užití bisfosfonátů v pediatrické praxi

Žádný z dostupných bisfosfonátů není nikde na světě registrován k použití v dětském věku a jejich podání u dětí není dosud součástí žádného oficiálního doporučení. Od počátku 90. let se přesto bisfosfonáty opakovaně uplatňují též v léčbě chorobných stavů dětského věku [1–9]. Omezení v pediatrii je podmíněno dosavadními nedostatečnými zkušenostmi s jejich použitím a obavami z možného nežádoucího vlivu léčby na skelet z hlediska mineralizace kostí a jejich růstu do délky. Dosavadní výsledky se však jeví jako velmi nadějně [2–8]. V klinické praxi byly zatím u dětí užity etidronát, klodronát, olupadronát, pamidronát a alendronát. Největší zkušenosti byly získány s intravenózním podáváním pamidronátu. Bisfosfonáty jsou v dětském věku podávány buď krátkodobě (po dobu 2–5 dní) u hyperkalcemických stavů, nebo dlouhodobě u pacientů se sníženou kostní hmotou (osteogenesis imperfecta, idiopatická juvenilní osteoporóza, sekundární osteoporóza) a nebo u chorob se zvýšeným kostním obrátem (fibrózní dysplázie) [2–8]. Bisfosfonáty byly u dětí dosud podávány intravenózně (pamidronát, klodronát) nebo perorálně (alendronát, pamidronát, olupadronát, klodronát, etidronát). Nedílnou součástí je vždy adekvátní suplementace kalcie (800–1 000 mg denně) a vitamínem D (minimálně 400 IU denně) [3]. Standardizací léčebného použití bisfosfonátů v dětském a dorostovém věku se v současné době zabývá pediatrická pracovní skupina American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

Etidronát

Etidronát je znám již od r. 1897. Jedná se o první a nejdéle používaný bisfosfonát v dětském věku [10–35]. Nejčastější indikací byly extraskeletální kalcifikace. Opakovaně byl proto použit u 20 pacientů s fibrodysplasia ossificans progressiva [23–34], ovšem ne vždy s uspokojivým výsledkem [25,27,28,29]. Etidronát byl též použit u dítěte s hyperkalcémií při imobilizaci (v důsledku syndromu Guillain-Barre) [10], k léčbě nefrokalcinózy [11], arteriálních kalcifikací [12,35], dermatomyozitidy s kalcifikacemi [13–15], heterotopických kalcifikací u imobilizovaných dětí po úrazech CNS [16,17], plicní alveolární mikrolitiázy [18–20], hyperkalcémie u podkožní tukové nekrózy novorozence [21] pánostotické fibrózní dysplázie [22]. U většiny pacientů došlo, až na výjimky [20,25], ke zlepšení stavu, k ústupu kalcifikací či zastavení jejich progresu. Mezi nežádoucí účinky léčby etidronátem ovšem patřily negativní kalciová bilance [25] a poruchy kostní mineralizace [11,14,27, 29], imitující až rachitické změny [17]. Uvedené nežádoucí účinky etidronátu jsou limitujícím faktorem jeho léčebného použití.

Klodronát

Klodronát byl použit pouze jednou u 7 dětí se sekundární osteoporózou při juvenilní idiopatické artritidě, v denní dávce 400 mg

po dobu 12 měsíců. Podávání vedlo k významnému nárůstu denzity kostního minerálu [9].

Olpadronát

Perorální olupadronát byl použit u 3 dětí s osteogenesis imperfecta [36] a u 12 dětí s těžkou demineralizací skeletu a četnými frakturami po dobu 2 až 8 let [37]. Podávání olupadronátu vedlo k pozitivní kalciové bilanci, nárůstu denzity kostního minerálu a poklesu frekvence fraktur. Léčba byla dobře snášena [37].

Pamidronát

Pamidronát je v současné době nejčastěji používaný bisfosfonát v dětském věku. Existují literární údaje o jeho podávání více než 400 dětských pacientů [38–101].

Zatím největšího použití doznal pamidronát v léčbě osteogenesis imperfecta (OI), kde byl úspěšně podán již více než 300 pacientům. První údaje pocházejí z r. 1997 kdy byl u 3 dětí s OI popsán vzestup denzity kostního minerálu, pokles frekvence fraktur a výrazné zlepšení kvality života po 22–29 měsíčním podávání cyklických infuzí pamidronátu [39]. V následujících letech byl účinek pamidronátu v této indikaci potvrzen [40–60]. Cyklické podávání infuzí pamidronátu po dobu 1 až 9 let vedlo k nárůstu denzity kostního minerálu [40–57,60], poklesu kostní resorpce [40,58], snížení počtu fraktur [40–56,60], zlepšení hybnosti [40–54,58] a tělesného růstu [40,47,51,55], ústupu bolesti [40–57], zvýšení svalové síly [59]. Histomorfometrické vyšetření prokázalo po léčbě pamidronátem nárůst počtu kostních trámčů a zesílení kortikální kosti. Přes pokles kostní remodelace nebyla zjištěna porucha mineralizace [53,54]. Pamidronát byl uvedených studiích aplikován pomalu (po dobu 4 hodin) intravenózně v 250–500 ml infuzního roztoku (roztok 0,45% nebo 0,9% NaCl, nebo 5% glukóza) v dávkách 0,5–1,0 mg/kg hmotnosti 3 dny po sobě ve 4–6 měsíčních intervalech [3,40,48,53,60]. U dětí mladších 2 let byl pamidronát první den prvního cyklu aplikován v dávce 0,25 mg/kg, druhý a třetí den v dávce 0,5 mg/kg a v následujících cyklech bylo již vždy podáno 0,5 mg/kg 3 dny po sobě. Cykly byly opakovány po 2 měsících. Dětem ve věku 2–3 roky byl pamidronát podán první den prvního cyklu v dávce 0,38 mg/kg, druhý a třetí den vždy 0,75 mg/kg a v následujících cyklech bylo již vždy podáno 0,75 mg/kg 3 dny po sobě. Cykly byly opakovány po 3 měsících [53]. Jiní autoři podávali pamidronát v denní dávce 0,5–1,0 mg/kg hmotnosti jednou za 4 týdny [3,41,52]. První podání infuze bylo většinou provázeno přechodným vzestupem tělesné teploty [3].

Cyklické infuze pamidronátu byly dále úspěšně podávány 80 dětským pacientům s polyostotickou fibrózní dysplázií (syndrom McCune-Allbright) [61–68], pacientům s familiární idiopatickou hyperfosfatázií [69], s diafyzární dysplázií [70], s osteoporózou a pseudogliomem [71], Kostmanovou kongenitální neutropenií [72], mukolipidózou III. typu [73], 2 dětem s chronickou rekurentní multifokální osteomyelitidou [74]. Podávání pamidronátu zlepšilo také denzitu kostního minerálu a klinický stav u dětí a adolescentů se sekundární osteoporózou při různých chronických chorobách [75,76], sekundární osteoporózou u m. Crohn [77], u dětí s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou [78–79], u imobilizovaných pacientů s mozkovou obrnou [80], u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií [81], či s Menkesovou chorobou [82]. Po podávání pamidronátu došlo k ústupu kalcifikací u juvenilní dermatomyozitidy [83]. Krátkodobé (3 denní) podání infuzí pamidronátu vedlo k úpravě hyperkalcemických stavů u pacientů s maligními chorobami [84–92], u pacientů imobilizovaných [93–96], s primární hyperparatyreózou [97], podkožní tukovou nekrózou [98], u nefrologických pacientů na peritoneální dialýze či po transplantaci ledvin [99]. Krátkodobé infuzní podání pamidronátu bylo účinné při zvládnutí algických stavů 14letého pacienta s histiocytózou z Langerhansových buněk [100].

Alendronát

Alendronát je v dospělém věku používán k léčbě postmenopauzální a glukokortikoidy-indukované osteoporózy [101–103]. U dětí zatím existují s jeho podáním skromné zkušenosti [104–111, 114–115].

Alendronát byl dosud podáván 45 dětem s juvenilní idiopatickou artritidou po dobu 1 roku s uspokojivými výsledky (nárůst denzity kostního minerálu, pokles kostního obratu, zlepšení růstu) [105–107].

Dále existují kazuistická sdělení o úspěšném léčebném použití alendronátu u dorostence s idiopatickou hyperfosfatázií [108], u dítěte s kalcifikacemi při juvenilní dermatomyozitidě [109], u pacienta s polystotickou fibrózní dysplazií (syndrom McCune-Allbright) [110], u kojence s hyperkalcémií v důsledku intoxikace vitamínem D [111].

Experimentální práce na myším modelu naznačují možnost použít alendronát u dětí s OI [113–114]. Zatím existují jen ojediněle publikované údaje o léčbě OI alendronátem, kdy přípravek byl v denní dávce 5–10 mg podáván 5 dětem po dobu 1 roku [114] a 15 dětem dobu 6 let [115]. Došlo k výraznému nárůstu denzity kostního minerálu [114,115] a poklesu výskytu fraktur [115].

Nežádoucí účinky bisfosfonátů u dětí

Nežádoucí účinky bisfosfonátů nejsou časté a zahrnují dyspeptické obtíže při perorální aplikaci, hypokalcémie, hypofosfatémie, febrilie, flebitidu při intravenózní aplikaci, alergické kožní reakce, leukopenie, přechodné zhoršení funkce ledvin a jater [3,58].

Na počátku léčby se mohou krátkodobě zintenzívnit bolesti a při intravenózní terapii je prvé podání spojováno s tranzitorním zvýšením teploty. Přechodný pokles leukocytů a mírná hypokalcémie nemají klinickou manifestaci [3]. Perorální podávání bisfosfonátů v dětském věku může vést k iritaci gastrointestinálního traktu, podobně jako u dospělých. Proto je lze realizovat až od věku pěti let, kdy dítě spolkne tabletu bez kousání. Existuje zajímavá kazuistika 6tiletého dítěte, kterému byl omylem místo montelukastu podáván po dobu 3 měsíců alendronát. Jediným nežádoucím účinkem byly příznaky ezofageální iritace, které ustoupily po vysazení alendronátu [116].

V současné době existují údaje o pěti-, sedmi- až devítiletém podávání pamidronátu a šestiletém podávání alendronátu dětem s OI. S rozšiřujícím se používáním bisfosfonátů v dětském věku pochopitelně narůstá počet varovných hlasů [8,117–120]. Hlavní obavy se týkají možného nežádoucího vlivu léčby na skelet z hlediska mineralizace kostí a jejich růstu do délky. Je nutno počítat s omezením remodelační aktivity v kostní tkáni [53,54,57]. Bisfosfonáty jsou akumulovány v kostní tkáni a mohou z ní být uvolňovány a ovlivňovat kostní obrat i řadu let poté co bylo podávání přípravku ukončeno [54]. U pacientů léčených cyklickými infuzemi pamidronátu byl popsán výskyt sklerotických proužků v metafyzách a zvýšená kostní denzita [117]. Sklerotické proužky jsou odrazem snížené aktivity osteoklastů po podání infuze pamidronátu [117,121]. Poruchy růstu zatím nebyly popsány [3,37,56,117]. Zvýšení denzity kostního minerálu však nemusí vždy znamenat zvýšenou mechanickou odolnost kosti [119,120]. Jako varování před **neindikovaným použitím a předávkováním jakéhokoliv léku** (a nejenom tedy bisfosfonátů) lze použít nedávno publikovanou kazuistiku 12letého chlapce s bolestmi končetin a izolovanou benigní trvalou hyperfosfatázií bez kostních deformit [118]. Navzdory normálním laboratorním, densitometrickým a rentgenologickým nálezům, byly dítěti od věku 7 let opakovaně podávány infuze pamidronátu v dávce až 3,4 mg/kg každé 3 týdny po dobu 3 let. Docházelo k výraznému nárůstu kostní denzity. V 11 letech byl u dítěte diagnostikován stav upomínající na osteopetrózu. Další prognóza dítěte zůstává nejistá [118]. Z uvedeného vyplývá, že léčba bisfosfonáty v dětském věku musí být indikována po pečlivém rozboru klinické situace a na specializovaném pracovišti.

Závěr

Dosavadní údaje dokazují, že správně indikovaná léčba bisfosfonáty vedla u dětí ke zlepšení klinického stavu. Eventuální podávání bisfosfonátů dětským pacientům musí být prováděno pouze na specializovaném pracovišti, které se danou problematikou zabývá, a v rámci jasně definovaného léčebného protokolu. Podání je zdůvodnitelné jen u těch pacientů, kde zisk z léčby jednoznačně převyšuje její rizika.

Literatura

- Fleisch H. Bisphosphonates: Preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997;29:55–62.
- Allgrove J. Bisphosphonates. *Arch Dis Child* 1997;76:73–75.
- Srivastava T, Alon U. Bisphosphonates: From grandparents to grandchildren. *Clin Pediatr* 1999;38:687–702.
- Shoemaker LR. Expanding role of bisphosphonate therapy in children. *J Pediatr* 1999;134:264–267.
- Rauch F. Bisphosphonates – pediatric use. *Monatsschrift Kinderheilk* 2000;148:334–341.
- Allgrove J. Use of bisphosphonates in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:921–928.
- Konne Paut I, Gennari JM, Retornaz K, et al. Bisphosphonates in children: present and future. *Arch Pediatr* 2002;9:836–842.
- Batch JA, Couper JJ, Rodda C, et al. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 2003;39:88–92.
- Lepore L, Pennesi M, Barbi E, et al. Treatment and prevention of osteoporosis in juvenile chronic arthritis with disodium clodronate. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:33–35.
- Go T. Low-dose oral etidronate therapy for immobilization hypercalcaemia associated with Guillain-Barre syndrome. *Acta Paediatr* 2001;90:1202–1204.
- McCredie DA, Powell HR, Rotenberg E. Diphosphonate therapy in nephrocalcinosis. *Br J Urol* 1976;48:93–100.
- Meradji M, de Villeneuve VH, Huber J, et al. Pearse RG. Idiopathic infantile arterial calcification in siblings: radiologic diagnosis and successful treatment. *J Pediatr* 1978;92:401–405.
- Goel KM, Shanks RA. Dermatomyositis in childhood. Review of eight cases. *Arch Dis Child*. 1976;51:501–506.
- Weinstein RS. Focal mineralization defect during disodium etidronate treatment of calcinosis. *Calcif Tissue Int*. 1982;34:224–228.
- Spiro J, Gordon B. Calcinosis universalis treated with disodium etidronate. *Clin Exp Dermatol*. 1985;10:181–182.
- Hurvitz EA, Mandac BR, Davidoff G, et al. Risk factors for heterotopic ossification in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992;73:459–462.
- Silverman SL, Hurvitz EA, Nelson VS, et al. Rachitic syndrome after disodium etidronate therapy in an adolescent. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:118–120.
- Gocmen A, Toppare MF, Kiper N, et al. Treatment of pulmonary alveolar microlithiasis with a diphosphonate – preliminary results of a case. *Respiration* 1992;59:250–252.
- Ozcelik U, Gulsun M, Gocmen A, et al. Treatment and follow-up of pulmonary alveolar microlithiasis with disodium etidronate: radiological demonstration. *Pediatr Radiol* 2002;32:380–383.
- Jankovic S, Pavlov N, Ivkovic A, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis in childhood: clinical and radiological follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:384–387.
- Wiadrowski TP, Marshman G. Subcutaneous fat necrosis of the newborn following hypothermia and complicated by pain and hypercalcaemia. *Australas J Dermatol* 2001;42:207–210.
- Cole DE, Fraser FC, Glorieux FH, et al. Panostotic fibrous dysplasia: a congenital disorder of bone with unusual facial appearance, bone fragility, hyperphosphatasemia, and hypophosphatemia. *Am J Med Genet*. 1983;14:725–35.
- Bassett CA, Donath A, Macagno F, et al. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet*. 1969;7625:845.
- Elliott DE. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) treated with diphosphonate. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1974;10:515–20.
- Uttley WS, Belton NR, Syme J, Sheppard H. Calcium balance in children treated with diphosphonates. *Arch Dis Child*. 1975;50:187–90.
- Smith R, Russell RG, Woods CG. Myositis ossificans progressiva. Clinical features of eight patients and their response to treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1976;58:48–57.
- Rogers JG, Dorst JP, Geho WB. Use and complications of high-dose disodium etidronate therapy in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pediatr*. 1977;91:1011–1014.
- Sanchez E, Maturana I, Delgado A. Progressive myositis ossificans. Report of a case and results of treatment with disodium etidronate. *An Esp Pediatr*. 1984;21:597–601.
- Pazzaglia UE, Beluffi G, Ravelli A, et al. Chronic intoxication by ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) in a child with myositis ossificans progressiva. *Pediatr Radiol*. 1993;23:459–462.

30. Bruni L, Giammaria P, Tozzi MC, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. An 11-year-old boy treated with a diphosphonate. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:994-998.
31. Bar Oz B, Boneh A. Myositis ossificans progressiva: a 10-year follow-up on a patient treated with etidronate disodium. *Acta Paediatr*. 1994;83:1332-1334.
32. Ali NS, Qureshi R. A 3 year old girl with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pak Med Assoc*. 1999;49:223-225.
33. Nucci A, Queiroz LD, Santos AD, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:342-347.
34. Dua T, Kabra M, Kalra V. Familial fibrodysplasia ossificans progressiva: Trial with etidronate sodium. *India Pediatr* 2001;38:1305-1309.
35. Thiaville A, Smets A, Clercx A, Perlmutter N. Idiopathic infantile arterial calcification: a surviving patient with renal artery stenosis. *Pediatr Radiol* 1994;24:506-508.
36. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Moooy PD, et al. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate. *Eur J Pediatr* 1997;156:792-794.
37. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine* 1997;76:266-283.
38. Shaw NJ. Bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 1997;77:92-93.
39. Bembí B, Parma A, Bottega M, et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 1997;131:622-625.
40. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Eng J Med* 1998;339:947-952.
41. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998;87:64-68.
42. Fujiwara I, Ogawa E, Igarashi Y, Ohba M, Asanuma A. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr*. 1998;157:261-262
43. Glorieux FH. Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 2):989-992.
44. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1846-1850.
45. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2000;26:581-589.
46. Lee ZS, Low SL, Lim LA, Loke KY. Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2001;160:641-644.
47. Guillot M, Eckart P, Desrosiers H, Amiour M, al-Jazayri Z. Osteogenesis imperfecta: a new, early therapeutic approach with bisphosphonates. A case report. *Arch Pediatr* 2001;8:172-175.
48. Gonzalez E, Pavia C, Ros J, et al. Efficacy of low dose schedule pamidronate infusion in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:529-533.
49. Glorieux FH. The use of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1491-1495.
50. Zacharin M, Bateman J. Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta -lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:163-174.
51. Giraud F, Meunier PJ. Effect of cyclical intravenous pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. Open-label study in seven patients. *Joint Bone Spine* 2002;69:486-490.
52. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;87:562-563.
53. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002;110:1293-1299.
54. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002;110:1239-1241.
55. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2003;12:77-87.
56. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics* 2003;111:1030-1036.
57. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003;18:610-614.
58. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III and IV: effect of pamidronate on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:986-992.
59. Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:601-603.
60. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:573-578.
61. Pfeilschifter J, Ziegler R. Effect of pamidronate on clinical symptoms and bone metabolism in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Med Klin (Munich)*. 1998;93:352-359.
62. Zacharin M, O'Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *J Pediatr* 2000;137:403-409.
63. Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, et al. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatr*. 2000;89:188-193.
64. Schoenau E, Rauch F. Fibrous dysplasia. *Horm Res* 2002;57:79-82.
65. Zumkeller W, Jassoy A, Lebek S, Nagel M. Clinical, endocrinological and radiography features in a child with McCune-Albright syndrome and pituitary adenoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:553-559.
66. Isaia GC, Lala R, Defilippi C, et al. Bone turnover in children and adolescents with McCune-Albright syndrome treated with pamidronate for bone fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int*. 2002;71:121-128.
67. Albers N, Jorgens S, Deiss D, Hauffa BP. McCune-Albright syndrome—the German experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15 Suppl 3:897-901.
68. Matarazzo P, Lala R, Masi G, et al. Pamidronate treatment in bone fibrous dysplasia in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 Suppl 3:929-937.
69. Cassinelli HR, Mautalen CA, Heinrich JJ, et al. Familial idiopathic hyperphosphatasia (FIH): response to long-term treatment with pamidronate (APD). *Bone Miner*. 1992;19:175-184.
70. de Rubin ZS, Ghiringhelli G, Mansur JL. Clinical, humoral and scintigraphic assessment of a bisphosphonate as potential treatment of diaphyseal dysplasia: Ribbing and Cammuratti-Engelmann diseases. *Medicina* 197;57:56-60.
71. Zacharin M, Cundy T. Osteoporosis pseudoglioma syndrome: treatment of spinal osteoporosis with intravenous bisphosphonates. *J Pediatr*. 2000;137:410-415.
72. Sekhar RV, Culbert S, Hoots WK, Klein MJ, Zietz H, Vassilopoulos-Sellin R. Severe osteopenia in a young boy with Kostmann's congenital neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor: suggested therapeutic approach. *Pediatrics*. 2001;108:E54.
73. Robinson C, Baker N, Noble J, et al. The osteodystrophy of mucopolidiosis type III and the effects of intravenous pamidronate treatment. *J Inher Metab Dis* 2002;25:681-693.
74. Coinde E, David L, Cottalorda J, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: report of 17 cases. *Arch Pediatr*. 2001;8:577-583.
75. Shaw NJ, Bovin CM, Crabtree NJ. Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis. *Arch Dis Child* 2000;83:143-145.
76. Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions. *J Pediatr* 2003;142:417-423.
77. Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2122-2126.
78. Geusens P, Menten J, Vosse D, et al. Recovery from severe glucocorticoid-induced osteoporosis in an adolescent. *J Clin Denstom* 2001;4:389-394.
79. Noguera A, Ros JB, Pavia C, et al. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:529-536.
80. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH, et al. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2002;141:644-651.
81. Barr RD, Guo CY, Wiernikowski J, et al. Osteopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study of amelioration with pamidronate. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:44-46.
82. Kanumakala S, Boneh A, Zacharin M. Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease. *J Inher Metab Dis*. 2002;25:391-398.
83. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1996;23:2152-2155.
84. Lteif AN, Zimmerman D. Bisphosphonates for treatment of childhood hypercalcemia. *Pediatrics* 1998;102:990-993
85. Kutluk MT, Hazar V, Akyuz C, et al. Childhood cancer and hypercalcemia: report of a case treated with pamidronate. *J Pediatr*. 1997;130:828-831.
86. Kutluk T, Akyuz C, Yalcin B, et al. Use of pamidronate in the management of acute cancer-related hypercalcemia in children. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:39.
87. Takagi M, Takahashi K, Maruyama T, et al. Acute lymphoblastic leukemia accompanied by severe hypercalcemia: successful treatment including aminohydroxypropylidene bisphosphonate (pamidronate disodium) *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15:283-286.
88. Young G, Shende A. Use of pamidronate in the management of acute cancer-related hypercalcemia in children. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30:117-121.
89. De Schepper J, de Pont S, Smits J, et al. Metabolic disturbances after a single dose of 30 mg pamidronate for leukaemia-associated hypercalcaemia in a 11-year boy. *Eur J Pediatr* 1999;158:765-766.
90. Schmid I, Stachel D, Schon C, et al. Pamidronate and calcitonin as therapy of acute cancer-related hypercalcemia in children. *Klin Padiatr* 2001;213:30-34.
91. Shanks D, Linke R, Saxon B. Bones, groans and blasts. *J Paediatr Child Health* 2001;37:504-506.
92. Mathur M, Sykes JA, Saxena VR, Rao SP, Goldman GM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia-induced extreme hypercalcemia with pamidronate and calcitonin. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:252-255.
93. McIntyre HD, Cameron DP, Urquhart SM, Davies WE. Immobilization hypercalcaemia responding to intravenous pamidronate sodium therapy. *Postgrad Med J*. 1989;65:244-246.
94. Massagli TL, Cardenas DD. Immobilization hypercalcemia treatment with pamid-

- ronate disodium after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:998–1000.
95. Profumo RJ, Reese JC, Foy TM, Garibaldi LR, Kane RE. Severe immobilization-induced hypercalcemia in a child after liver transplantation successfully treated with pamidronate. *Transplantation* 1994;57:301–303
 96. Attard TM, Dhawan A, Kaufman SS, et al. Use of disodium pamidronate in children with hypercalcemia awaiting liver transplantation. *Pediatr Transplant* 1998;2:157–159.
 97. Darcan S, Coker M, Aydinok Y, et al. Persistent elevated serum levels of intact parathyroid hormone after reoperation for primary hyperparathyroidism and after pamidronate therapy. *Turk J Pediatr* 2003;45:269–272.
 98. Khan N, Licata A, Rogers D. Intravenous bisphosphonate for hypercalcemia accompanying subcutaneous fat necrosis: a novel treatment approach. *Clin Pediatr* 2001;40:217–219.
 99. Sellers E, Sharma A, Rodd C. The use of pamidronate in three children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1998;12:778–781.
 100. Farran RP, Zaretski E, Egeler RM. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with pamidronate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:54–56.
 101. Jeal W, Barradell LB, McTavish D. Alendronate. A review of its pharmaceutical properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 1997;53:415–434.
 102. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292–299.
 103. Siris E. Alendronate in the treatment of osteoporosis: A review of the clinical trials. *J Woman Health Gender Based Med* 2000;9:599–606.
 104. Stuart M. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children. *Clin Pediatr* 2002;41:362–363.
 105. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43:1960–1966.
 106. Cimaz R, Gattorno M, Sormani MP, et al. Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2002;29:1786–1792.
 107. Falcini F, Bindi G, Simonini G, et al. Bone status evaluation with calcaneal ultrasound in children with chronic rheumatic diseases. A one year follow-up study. *J Rheumatol* 2003;30:179–184.
 108. Demir E, Bereket A, Ozkan B, Topcu M. Effect of alendronate treatment on the clinical picture and bone turnover markers in chronic idiopathic hyperphosphatasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:217–221.
 109. Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001;138:763–766.
 110. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Maskati GB. Oral bisphosphonates in polyostotic fibrous dysplasia. *Indian Pediatrics* 2003;40:894–896.
 111. Bereket A, Erdogan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics* 2003;111:899–901.
 112. Camacho NP, Raggio CL, Doty SB, et al. A controlled study of the effects of alendronate in a growing mouse model of osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2001;69:94–101.
 113. McCarthy E, Raggio CL, Hossack MD, et al. Alendronate treatment for infants with osteogenesis imperfecta: Demonstration of efficacy in a mouse model. *Pediatr Res* 2002;52:660–670.
 114. Bayer M, Stepan JJ, Kutilek S. Alendronát v léčbě dětské osteoporózy. *Osteol Bull* 2002;7:23–24.
 115. Maasalu K, Haviko T, Martson A. Treatment of children with osteogenesis imperfecta in Estonia. *Acta Paediatr* 2003;92:452–455.
 116. Carriere B, Bailey B, Chabot G, Lebel D. Dispensing error leading to alendronate ingestion. *Ann Pharmacother*. 2003;37:87–89
 117. Grissom LE, Harcke HT. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 2003;33:226–229.
 118. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457–463.
 119. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 2003;349:423–426.
 120. Roldan EJ, Pasqualini T, Plantalech L. Bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta may improve bone mineralization but not bone strength. Report of two patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:555–559.
 121. van Persijn van Meerten EL, Kroon HM, Papapoulos SE. Epi- and metaphyseal changes in children caused by administration of bisphosphonates. *Radiology*. 1992;184:249–254.

Kritická analýza studie WHI ve vztahu k prevenci a léčbě osteoporózy

J. Jeníček^{1,2}

¹Lékařský dům Praha 7, a. s., Centrum klimakterické medicíny

²Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha 10

SOUHRN

Jeníček J.: **Kritická analýza studie WHI ve vztahu k prevenci a léčbě osteoporózy**

Studie WHI byla prováděna s populací, která se velmi odlišuje od běžné populace menopauzálních žen. Aplikace výsledků do klinické praxe je obtížná. Průměrný věk žen byl 63 let a i nejstarší ženy dostávaly stejnou dávku konjugovaných estrogenů (0,625 mg). Několik let již podáváme starším ženám nižší dávky estrogenů a navíc máme k dispozici i preparáty s moderními gestageny (dydrogesteron, dienogest) nebo tibolon.

Klíčová slova: WHI – estrogeny – tibolon – osteoporóza.

SUMMARY

Jeníček J.: **A critical analysis of the WHI study from the point of view of prevention and management of osteoporosis**

The WHI study was done with a population that greatly differs from the current population of menopausal women. To apply its results in practice is rather difficult. The mean age of the women was 63 years – and even the oldest women were given the same dose of conjugated estrogens (0.625 mg). For years now we have been administering to older women lower estrogen doses and, moreover, we have at our disposal preparations with modern gestagens (dydrogesterone, dienogest) or tibolone.

Keywords: WHI – estrogens – tibolone – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2004;9(1):16–17

Adresa: MUDr. Jaroslav Jeníček, CSc., Lékařský dům Praha 7, a. s., Centrum klimakterické medicíny, Janovského 48, 170 00 Praha 7, tel.: 220 808 706, 220 808 076, e-mail: jenickek@ld.cz

Došlo do redakce: 25. 9. 2003

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Již více jak rok diskutuje odborná veřejnost na celém světě o výsledcích studie WHI [1] a důvodech ukončení jednoho ramene studie. Doba nekritického přijímání hormonální substituční léčby (HRT) je nenávratně pryč a znovu se dnes zvažují indikace v porovnání s možnými riziky a nežádoucími účinky. Diskuze v odborném tisku potvrdila předchozí stanoviska k rizikům hormonální léčby a ukázala na slabá místa provedené studie a na nemožnost aplikovat automaticky výsledky studie na celou populaci postmenopauzálních žen a celou HRT.

HRT je kauzální terapií všech stavů spojených s deficitem estrogenů. U některých akutních potíží jí lze nahradit nehormonálními prostředky, nikoliv však se stejnou účinností. K ovlivnění osteoporózy můžeme volit jinou léčbu, tím ale nepůsobíme na další symptomy estrogenního deficitu. Reálný rozvoj použití HRT slibují preparáty s nízkými dávkami hormonů nebo s nově připravenými gestageny a také tibolon.

WHI (Women's Health Initiative)

WHI je randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie, která hodnotí efekt kombinované estrogen-gestagenní terapie a estrogenní terapie u postmenopauzálních žen. Po 5,2 letech bylo předčasně ukončeno rameno estrogen-gestagenní terapie pro zvýšení rizika karcinomu prsu, zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění a pro zvýšení rizika tromboembolizmu. WHI ale nebyla prováděna se zdravými postmenopauzálními ženami. 35 % bylo léčeno pro hypertenzi, 35 % mělo nadváhu, 34 % bylo obézních, 4 % byly diabetičky a 12,5 % mělo vyšší hladinu cholesterolu.

Asi 25 % žen již před randomizací užívalo v minulosti nebo těsně před randomizací různou dobu HRT (i více jak 10 let). Zvýšené riziko karcinomu prsu bylo zaznamenáno právě u nich. Výsledky nelze podle mého názoru uplatnit na všechny ženy, protože i 79letá žena užívala ve studii stejnou dávku jako žena 50letá! Průměrný věk žen ve studii byl 63 let!

V průběhu roku 2003 byly uveřejněny některé další publikace s populací žen WHI, ve kterých byla podrobně analyzována data zaměřená na kvalitu života [2], výskyt demence a Alzheimerovy choroby [3,4], rakoviny prsu [5] a vlivu kombinované terapie estrogenem a progestinem na četnost výskytu cévních mozkových příhod [6]. Musím říci, že závěry a klinická doporučení studií na populaci žen ze studie WHI mě naplňovaly hrůzou. Pro populaci, kterou běžně neléčíme HRT, byla dávana doporučení, se kterými nelze souhlasit! V červenci 2003 vyšel jeden z mála komentářů, který racionálním způsobem zhodnotil roli HRT v současné medicíně a výsledky posledních studií včetně WHI. Autorem byl dr. Hendrix, jeden z členů týmu WHI [7].

Výsledky nelze automaticky uplatňovat i na jiné preparáty (různé gestageny a čistý estrogen) a aplikační formy (transdermální, nasální i perorální). Důležitá je individualizace léčby, která již má své místo v našich ordinacích. Nelze zveličovat možná rizika HRT na základě studií s populací, se kterou se ve svých ordinacích běžně nesetkáváme.

Tibolon

Tibolon je syntetický analog steroidů, který má estrogenní, gestagenní i androgenní aktivitu. STEAR (Selective Tissue Estrogenic

Activity Regulators) je nová skupina léčiv, jejímž představitelem je právě tibolon.

Po podání se tibolon metabolizuje na aktivní metabolity, které se koncentrují v tkáních, aktivně ovlivňují kostní hmotu a klimakterické symptomy bez stimulace endometria a prsní tkáň. Tibolon a jeho aktivní metabolity působí agonisticky prostřednictvím steroidních receptorů (ER, PR, AR) cestou regulace enzymů a tkáňově specifickým metabolismem. Tibolon a jeho metabolity inhibují produkci aktivních estrogenů v prsu hlavně inhibicí sulfatázové aktivity a stimulací sulfotransferázové aktivity. Tibolon redukuje hladiny biologicky aktivních estrogenů v prsu. Inhibiční efekt tibolonu na sulfatázu v prsu je tkáňově selektivní. Výsledkem metabolismu tibolonu v prsu je nižší výskyt napětí prsou při léčbě než klasická HRT a menší mamografická denzita prsu, která může zhoršovat možnosti diagnostiky karcinomu prsu. Sulfatáza v kosti není inhibována. Tibolon zvyšuje denzitu kostního minerálu snížením kostního obratu a působí jako účinná prevence osteoporózy podobným způsobem jako estrogen [8]. Tibolon se přibližuje profilu ideálního produktu pro prevenci kostních ztrát u postmenopauzálních žen.

Závěr

Moderní preparáty prokazatelně poskytují účinnou úlevu od menopauzálních příznaků a jsou dobře tolerovány. Dle mého názoru mají pevné místo v péči o ženy a zabraňují úbytku kostní hmoty.

Není na místě přílišné zdůrazňování možných nežádoucích účinků, ale spíše zamyšlení jak estrogeny a tibolon využít v kombinaci s dalšími prostředky k léčbě osteoporózy ku prospěchu našich pacientek.

Literatura

1. 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.
2. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of Estrogen plus Progestin on Health-Related Quality of Life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–1854.
3. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women, The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;289:2651–2662.
4. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of Estrogen plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women, The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;289:2663–2671.
5. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of Estrogen plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women, The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243–3253.
6. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. WHI Investigators. Effect of Estrogen plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women, The Women's Health Initiative: a Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:2673–2684.
7. Hendrix SL. Hormone therapy: evolving concepts. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:464–8.
8. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2,5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5:226–42.

inzerát Biomin

Profil pacientek s postmenopauzální osteoporózou léčených raloxifenem

Základní data z lokální slovenské observační studie CORAL (COMpliance with RALoxifene Therapy)

J. ROSA¹, P. VAŇUGA², M. NOSKOVIČ¹, A. RITOMSKÝ³

¹Eli Lilly SR

²Endokrinologický ústav Ľubochna

³Fakulta sociálních a ekonomických věd UK, Bratislava

SOUHRN

Rosa J., Vaňuga P., Noskovič M., Ritomský A.: **Profil pacientek s postmenopauzální osteoporózou léčených raloxifenem**

Předpokladem dlouhodobě účinné léčby osteoporózy je dobrá compliance pacientek. Data o compliance z randomizovaných klinických studií zpravidla nepodávají spolehlivou informaci o compliance v klinické praxi. CORAL (COMpliance with RALoxifene Therapy) je lokální slovenská prospektivní multicentrická observační studie, jejímž primárním cílem je zjištění compliance při léčbě raloxifenem v podmínkách běžné klinické praxe. Mezi sekundární cíle patří zjištění vlivu na kvalitu života, bezpečnosti léčby a podílu pacientek ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku. Do sledování v délce 18 měsíců bylo ve 40 centrech zařazeno 1 517 pacientek s prokázanou postmenopauzální osteoporózou. Prezentována jsou základní data pacientek, získaná při vstupních návštěvách.

K výpočtu skóre kardiovaskulárního rizika bylo použito skórovacího systému vyvinutého pro zařazování pacientek do studie RUTH (Raloxifene Use for The Heart). Kvalita života pacientek byla ve vybraných centrech zjišťována pomocí dotazníku EuroQoL (EQ-5D).

Zhodnocena byla základní data u 1 350 pacientek. Průměrný věk zařazených pacientek je 63,2 ± 8,0 let. U pacientek zařazených na základě denzitometrického nálezu byla osteoporóza bederní páteře zjištěna u 69,1 % pacientek, osteoporóza proximálního femuru v 28,7 % případů. Ve 23,2 % případů byla prokázána osteoporóza v obou lokalizacích. Zlomeninu po 50. roce věku mělo v anamnéze 27,1 % pacientek. Zjištěné průměrné skóre kardiovaskulárního rizika bylo 2,03 (±1,97). Skóre kardiovaskulárního rizika ≥ 4 (zvýšené kardiovaskulární riziko) bylo zjištěno u 18 % pacientek z hodnoceného souboru. 33 % pacientek pravidelně užívá nesteroidní antirevmatika.

Studie CORAL je prvním projektem svého druhu, která zkoumá užívání antiresorpčního léku osteoporózy v běžné klinické praxi v podmínkách Slovenské republiky.

Klíčová slova: osteoporóza – raloxifen – observační studie – compliance.

SUMMARY

Rosa J., Vaňuga P., Noskovič M., Ritomský A.: **Profile of patients presenting with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene**

Appropriate patient's compliance is a pre-requisite for effective long-term treatment of osteoporosis. Compliance data from randomized clinical trials generally do not provide reliable compliance-related information in clinical practice. CORAL (COMpliance with RALoxifene Therapy) is a local Slovak prospective multicentric observational study. Primary goal is to evaluate compliance with raloxifene treatment in clinical practice conditions. Secondary goals include quality of life, safety and proportion of patients at increased cardiovascular risk assessments. The 18-months observation includes 1 517 patients by study start with diagnosed postmenopausal osteoporosis enrolled in 40 sites. Baseline patient's data are presented in here.

The scoring system developed for enrolment of patients into the RUTH (Raloxifene Use for The Heart) trial was utilized to calculate cardiovascular risk score. In selected centers quality of life was assessed using EuroQoL (EQ-5D) questionnaire.

Baseline data in 1 350 patients were evaluated. Mean patients age is 63,2 ± 8,0 years. In patients enrolled on basis of low bone mineral density osteoporosis of the lumbar spine was detected in 69,1 % of patients, osteoporosis of the proximal femur in 28,7 % of patients. In 23,2 % of cases osteoporosis was detected at both sites. 27,1 % of patients sustained fracture past 50 years of age. The mean cardiovascular risk score was 2,03 (±1,97). Cardiovascular risk score ≥ 4 (increased cardiovascular risk) was found in 18 % of patients from the evaluated cohort. 33 % of patients are taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs regularly.

The CORAL study represents first project of its kind exploring an antiresorptive drug of osteoporosis in common routine practice in conditions of the Slovak Republic.

Keywords:

Osteologický bulletin 2004;9(1):18–21

Adresa: MUDr. Jan Rosa, Eli Lilly ČR, s. r. o., Pobřežní 1s, 186 00 Praha 8, tel.: 737 268 660

Došlo do redakce: 31. 10. 2003

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Klinickou manifestací osteoporózy jsou zlomeniny.

Hlavním cílem léčby osteoporózy by mělo být zabránění vzniku osteoporotických zlomenin. Účinnost na snížení rizika zlomenin je

prokázána mj. i u jediného představitele skupiny selektivních modulatorů estrogenových receptorů (SERM), raloxifenu (EVISTA®).

Účinná léčba osteoporózy by měla být dlouhodobá [1]. Předpokladem dlouhodobé léčby je dobrá compliance pacientek.

Pojmem compliance se obvykle rozumí míra, v jaké pacient užívá předepsanou léčbu [2,3]. V klinické praxi je průměrná compliance dlouhodobých terapeutických režimů odhadována na 50–65 % [4].

Analýza randomizovaných kontrolovaných klinických studií s raloxifemem svědčí pro stejnou frekvenci přerušeni léčby ve skupině s aktivní léčbou a ve skupině placebové [5–10]. Data o compliance z randomizovaných klinických studií však zpravidla nepodávají spolehlivou informaci o compliance v klinické praxi [3].

Osteoporotické zlomeniny mohou významně zhoršovat kvalitu života [11]. Ve srovnání s hormonální substituční léčbou (HST) pacientky užívající raloxifen byly více spokojeny s terapií podle vizuální analogové škály [12,13]. Vliv léčby raloxifemem na kvalitu života pacientek s osteoporózou v běžné klinické praxi však dosud nebyl zkoumán.

Bezpečnost, základní komponenta compliance pacientů, byla zkoumána ve 12 placebem kontrolovaných studiích s raloxifemem II. a III. fáze. Léčbu v důsledku nežádoucích příhod přerušilo 11,4 % pacientů léčených raloxifemem resp. 12,2 % pacientek užívajících placebo [10]. Tyto výsledky však nemusí nutně odrážet bezpečnost léčby raloxifemem v klinické praxi.

Publikovaná vstupní kritéria randomizované klinické studie s kardiovaskulárními cíli RUTH (Raloxifene Use for The Heart) [14] byla použita pro výběr podskupiny pacientek s vyšším kardiovaskulárním rizikem z populace terapeutické studie osteoporózy MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). V takto zvolené podskupině pacientek ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku, představující 13,4 % celého souboru pacientek studie MORE, bylo při léčbě raloxifemem pozorováno významné snížení rizika kardiovaskulárních příhod [15]. Skutečný podíl pacientek ve vyšším kardiovaskulárním riziku v běžné populaci pacientek s postmenopauzální osteoporózou léčené raloxifemem není znám.

Primárním cílem lokální slovenské prospektivní observační multicentrické studie CORAL (COMpliance with RALoxifene Therapy) je stanovení compliance při užívání raloxifenu 60 mg denně. Sekundárními cíli je zodpovězení otázek, týkajících se vlivu této léčby na kvalitu života, bezpečnosti léčby a podílu pacientek s vyšším kardiovaskulárním rizikem ve sledovaném souboru pacientek.

Prezentována jsou základní data studie, získaná během vstupních návštěv pacientek.

Pacienti a metody

Pacientky ve studii

Do sledování byly zařazeny pacientky alespoň 5 let po přechodu, u nichž byla v rámci běžné klinické praxe – na základě osteoporózy zjištěné denzitometrickým vyšetřením nebo přítomností osteoporotické zlomeniny – zahájena léčba raloxifemem. Zařazeno bylo celkem 1 517 pacientek ve 40 centrech. V průběhu sledování budou zaznamenána data při pěti návštěvách pacientek (V1–V5). Byl zdokumentován ústní souhlas pacientek se sběrem a publikací získaných dat na anonymním základě.

Metody (vstupní data)

Skóre kardiovaskulárního rizika bylo odvozeno na základě skórovacího systému použitého ve studii MORE k identifikaci pacientek ve zvýšeném riziku kardiovaskulárních příhod. Skóre kardiovaskulárního rizika je součet bodů přiřazených následujícím onemocněním/stavům: infarkt myokardu, PTCA, koronární by-pass – 4 body, diabetes mellitus – 3 body, věk nad 70 let – 2 body, věk 65–70 let, současně kouření, arteriální hypertenze, hyperlipidémie – 1 bod, kombinace kouření, arteriální hypertenze a hyperlipidémie – 4 body.

Je-li to součástí běžné praxe zúčastněného lékaře, je v rámci ná-

vštěv V1, V3 a V5 testována kvalita života pacientek použitím validizovaného dotazníku EuroQol (EQ-5D).

Kvalita života je analyzována jako průměrná hodnota, které nabývá odpověď na každou z otázek týkajících se mobility, sebeobsluhy, běžných aktivit, bolesti/dyskomfortu a anxiety/deprese. Nejlepší možná dosažená hodnota je 1, nejhorší 3.

Velikost souboru

Velikost souboru byla stanovena na základě odhadu počtu pacientek, které budou užívat sledovanou léčbu na konci 18měsíčního období. Hlavním cílem je zajištění statistické síly studie, což umožní analýzu a generalizaci výsledků zkoumání s dostatečnou správností i v poslední fázi studie.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno a data ze vstupních kontrol byla zhodnocena u 1 350 pacientek s prokázanou postmenopauzální osteoporózou (84,4 % plánovaného počtu zařazených pacientek).

Průměrný věk pacientek při zařazení byl $63,2 \pm 8,0$ let, věkové rozpětí 38,5–89,0 let. Distribuce pacientek podle věku je uvedena v *tabulce 1*.

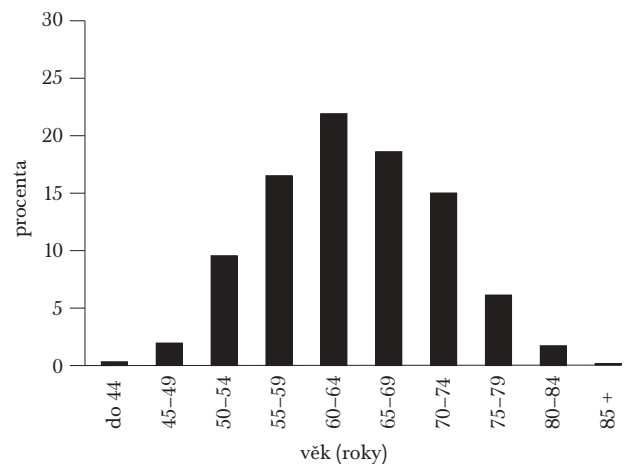
69,1 % pacientek před zařazením do studie neužívalo žádnou antiresorpční léčbu osteoporózy. Další relevantní konkomitantní léčba je uvedena v *tabulce 2*.

U pacientek, zařazených na základě denzitometrického nálezu byla osteoporóza bederní páteře zjištěna u 69,1 %, osteoporóza proximálního femuru v 28,7 % případů. Ve 23,2 % případů byla prokázána osteoporóza v obou lokalizacích.

Zlomeninu po 50. roce věku mělo v anamnéze 27,1 % pacientek. Výskyt jednotlivých typů zlomenin je uveden v *tabulce 3*.

Zjištěné průměrné skóre kardiovaskulárního rizika bylo 2,03 ($\pm 1,97$). Hodnota skóre kardiovaskulárního rizika ≥ 4 (signalizující zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod) byla zjištěna

Tabulka 1
Rozdělení pacientek podle věku



Tabulka 2
Konkomitantní léčba ve studii s kostní účinností/vlivem na zažívací trakt

Druh léku	% zařazených pacientek
přípravky s obsahem vápníku	82
přípravky s obsahem vitamínu D	67
nesteroidní antirevmatika	33
perorální kortikosteroidy	2,5

u 245 pacientek z hodnoceného souboru.

Distribuce skóre kardiovaskulárního rizika je uvedena v *tabulce 4*.

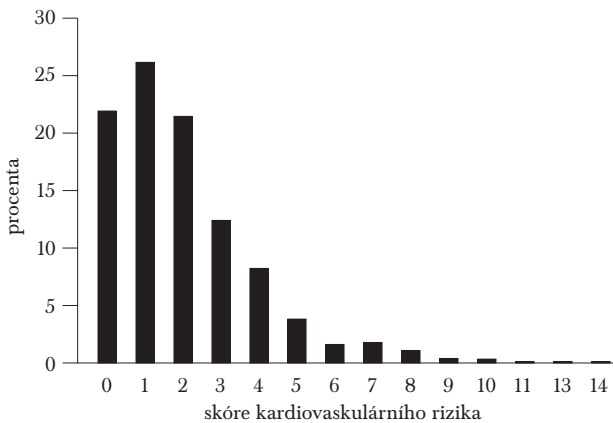
Karcinom prsu má v anamnéze 15 pacientek (1 % sledovaného souboru), mastopatie byla diagnostikována u 686 pacientek (47,4 % sledovaného souboru), pravidelná mammografická nebo ultrazuková vyšetření prsů probíhají u 344 pacientek (23,8 % sledovaného souboru).

Průměrné hodnoty skóre odpovědí na jednotlivé otázky z dotazníku EQ-5D na kvalitu života (možnosti odpovědí: 1 = bez problémů, 2 = malé obtíže, 3 = velké obtíže) jsou uvedeny v *tabulce 5*.

Tabulka 3
Zlomeniny ve věku nad 49 let

Jednotlivé typy zlomenin		
tělo obratle	počet	96
	%	7,4
distální předloktí	počet	175
	%	13,5
proximální femur	počet	26
	%	2,0
další	počet	105
	%	8,1

Tabulka 4
Distribuce skóre kardiovaskulárního rizika



Tabulka 5
Skóre dotazník EuroQol (EQ-5D)

EQ-5D	Průměr	SD
mobilita	1,50	0,50
sebeobsluha	1,28	0,46
běžné aktivity	1,50	0,53
bolest/dyskomfort	1,89	0,50
anxieta/deprese	1,33	0,54

Diskuze

Studie CORAL je prvním projektem typu prospektivní multi-centrické observační studie, která zkoumá užívání anti-resorpčního léku osteoporózy v běžné klinické praxi v podmínkách Slovenské republiky.

Tato studie poskytne po svém ukončení údaje, které se budou vázat především k léčbě použité ve studii – raloxifen 60 mg denně.

Již nyní, po zhodnocení vstupních návštěv, však nabízí data, která jsou zajímavá i z širšího hlediska. Podává informaci o základních charakteristikách populace pacientek s postmenopauzální osteoporózou, které jejich ošetřující lékaři indikovali k léčbě raloxifemem.

Průměrný věk pacientek ve studii byl 63 ± 8 roků. Ve srovnání s největší terapeutickou studií s raloxifemem (MORE) byly pacientky ve studii CORAL v průměru o 3,5 roku mladší. Věkový rozptyl byl obdobný jako ve studii MORE.

I v tomto souboru však téměř třetina pacientek vstupovala do studie s anamnézou osteoporotické zlomeniny. Nejvyšší byla prevalence zlomenin distálního úseku předloktí, následovaná diagnostikovanými zlomeninami obratlůvých těl. Podle předpokladů byla v této věkové kategorii pacientek s osteoporózou nejméně častým anamnestickým údajem zlomenina proximálního femuru.

Značné procento pacientek užívalo současně s raloxifemem i preparáty s obsahem vápníku (82 %).

Toto zjištění je v souladu s doporučením, aby pacienti léčení anti-resorptivy zároveň doplňovali vápník. Ten při anti-resorpční léčbě nemusí být uvolňován z kosti do extracelulární tekutiny v dostatečné míře. Postmenopauzální stav je přitom charakterizován sníženou absorpcí vápníku střevní stěnou. Výsledný trend k poklesu hladiny sérového vápníku může vést k tlaku na zvýšené uvolňování parathormonu a vývoji sekundární hyperparatyreózy. Bylo však prokázáno, že raloxifen – na rozdíl od jiných anti-resorpčních léků osteoporózy – zvyšuje střevní absorpci vápníku [16].

Vysoký podíl pacientek užívajících vápník tedy může odrážet nízký příjem tohoto prvku potravou v populaci postmenopauzálních žen ve Slovenské republice, který nemusí dosahovat denních doporučených dávek vápníku. Důvodem může být i menší znalost toho, že různé anti-resorpční léky mohou do pohybu vápníku v organismu zasahovat různým způsobem; negativním, ale i pozitivním.

Přesně dvě třetiny pacientek zařazených do studie užívaly preparáty s obsahem vitamínu D. Pokud byla suplementována skutečně třetina pacientek s nedostatečnou saturací vitamínem D, odpovídají zjištěné proporce literárním údajům o deficitu vitamínu D v populaci žen příslušného věku [17].

33 % pacientek ve studii pravidelně užívá nesteroidní anti-revmatika (NSA), kortikosteroidy pak 2,5 % pacientek.

Především v případě zjištěného počtu pacientek užívajících NSA se mohla uplatnit chyba výběru – právě pro tento rizikový faktor vývoje vředové choroby gastroduodenální mohl být u pacientek s osteoporózou preferován preparát bez nežádoucích účinků na trávicí trakt.

Nicméně i tak se podíl těchto pacientek – celá jedna třetina – zdá velice vysoký. Tento fakt by měl být brán v potaz především proto, že existuje významný synergismus NSA a jiných anti-resorpčních léků osteoporózy na vývoj vředových lézí žaludku a duodena [18].

Raloxifen u žen s postmenopauzální osteoporózou ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku snižuje pravděpodobnost výskytu kardiovaskulární příhody o 40 % [15]. Ve studii MORE byla tato subpopulace zastoupena 13,4 %. Je přitom známo, že kardiovaskulární riziko bylo ve studii MORE nižší nežli riziko populační.

Naše data ukazují, že v běžné populaci postmenopauzálních pacientek s osteoporózou o průměrném věku 63 let je podíl pacientek ve zvýšeném riziku kardiovaskulárních příhod vyšší – 18%. Tato skupina pacientek by mohla těžit z příznivého efektu raloxifenu na kardiovaskulární aparát.

Polovina pacientek zařazených do studie byla nebo je vyšetřo-

vána/sledována pro patologický nález v tkáni prsní žlázy.

Protože raloxifen u postmenopauzálních žen s osteoporózou snížil výskyt invazivního karcinomu prsu o 72 % (čtyřleté sledování) [19], i tento aspekt by u rizikových pacientek mohl hrát roli při rozhodování o druhu léčby osteoporózy.

Osteoporóza je onemocněním, které negativně ovlivňuje kvalitu života. Z dosavadních výsledků získaných ve studii CORAL se zdá, že relativně nejméně je postižena sebeobsluha, relativně nejvíce pak kvalitu života ovlivňuje bolest a dyskomfort pacientek.

V současnosti jsou k dispozici léky osteoporózy z několika skupin (kalcitonin, bisfosfonáty, selektivní modulatory estrogenních receptorů resp. raloxifen jako jediný představitel této ATC skupiny).

Je evidentní, že ne každý preparát je vhodný pro libovolnou pacientku.

Doufáme, že v blízké budoucnosti budeme moci odborné veřejnosti nabídnout data týkající se compliance, bezpečnosti léčby, spokojenosti s léčbou a kvality života pacientek s postmenopauzální osteoporózou užívajících preparát raloxifen (EVISTA®), tj. pacientek převážně v šestém a sedmém deceniu života, bez i s přítomností osteoporotických zlomenin.

Literatura

- Baker, et al. Estrogen replacement and alternatives for the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1999;22:80–119.
- Miller. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* 1997;102:43–49.
- Fawcett. Compliance: Definitions and key issues. *J Clin Psychiatry* 1995;56:4–8.
- Melnikow, Kiefe. Patient compliance and medical research. *J General Internal Medicine* 1994;9:96–105.
- Delmas, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641–1647.
- Etinger, et al for the MORE study group. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637–645.
- Walsh, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445–1451.
- Davies, et al. Endometrial response to raloxifene compared with placebo, cyclical hormone replacement therapy, and unopposed estrogen in postmenopausal women. *Menopause* 1999;6:188–195.
- Cummings, et al for the MORE study group. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:2189–2197.
- Davies, et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999;93:558–565.
- Silverman, et al. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from the MORE study. *Arthr Rheum* 2001;2611–2619.
- Haupt, et al. Study completer analysis of quality of life results from a clinical trial of a selective estrogen receptor modulator, raloxifene, and hormone replacement therapy. *Calcified Tissue Int* 1997;61:503.
- Voss, et al. Comparison of raloxifene and continuous combined HRT – effects of compliance on quality of life. *Osteoporosis Int* 2000;11(Suppl5):S5.
- Mosca, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001;88:392–395.
- Barrett-Connor, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847–857.
- Zanchetta, et al. Raloxifene, but not alendronate, increases intestinal calcium absorption in elderly women with established osteoporosis. *Journal Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl1):S535.
- Chapuy, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997;7:439–443.
- Graham, et al. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. *Arch Intern Med* 2001;161:107–110.
- Cauley, et al., Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2001;65:125–134.
- Silverman, et al., The Relationship of Health-Related Quality of Life to Prevalent and Incident Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis. Results From the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2611–2619.

Prezentace firmy Eli Lilly



Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
Společnost pro metabolická onemocnění skeletu

vypisuje soutěž o

Cenu Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu za rok 2003

Cena bude udělena za nejlepší práci publikovanou na téma metabolických chorob skeletu v roce 2003 v tuzemském či zahraničním tisku.

Podmínkou udělení ceny je členství (alespoň prvního autora) ve SMOS v roce 2003.

Cena je dotována částkou **20.000,- Kč**

Příhlášky spolu s plným textem publikace je třeba zaslat **na adresu vědeckého sekretáře SMOS.**

Předložené práce budou posouzeny odbornou porotou, sestavenou z předních odborníků oboru.

Uzávěrka přihlášek je **31. května 2004.**

Vývoj mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob do roku 2001 – aplikace v klinické praxi

I. MAŘÍK, M. KUKLÍK, A. MAŘÍKOVÁ

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu při Katedře antropologie a genetiky člověka PřF UK v Praze

SOUHRN

Mařík I., Kuklík M., Maříková A.: **Vývoj mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob do roku 2001 – aplikace v klinické praxi**

Mezinárodní nomenklatura (MN) konstitučních kostních chorob byla poprvé vypracována výběrem pro nomenklaturu intrinických chorob kostí Evropské společnosti pro pediatriickou radiologii v Paříži v roce 1969. V roce 1977 byla provedena první revize a roku 1983 druhá revize MN. Třetí revize – čtvrtá verze Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií (MK OCHD) byla provedena Mezinárodní pracovní skupinou pro konstituční onemocnění v roce 1991. Vycházela výlučně z radiodiagnostických hledisek, podle nichž byly sdruženy do „rodin“ kostní dysplazie s morfologicky podobnými vývojovými odchylkami chondrooseální tkáně. U některých KD byly uvedeny informace o lokalizaci genu na určitém chromosomu, známé genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu. Podle páté verze MN z roku 1997 byly rodiny chorob znovu uspořádány na základě recentních etiopatogenetických informací, týkajících se genového anebo proteinového defektu. Kostní dysplazie byly seskupeny do zvláštních rodin podle základního defektu, který vznikl mutacemi ve stejném genu. Ve 3. i 4. revizi MK OCHD Mezinárodní pracovní skupina vynesla klasifikaci dysostóz s vědomím, že je nezbytná reklasifikace. Rychlé pokroky v identifikaci molekulárních změn si vyžádaly v roce 2001 další verzi klasifikace s názvem Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních chorob kostí. Tato poslední klasifikace je také kombinací morfologického a molekulárního seskupení a předpokládá se, že se budou paralelně rozvíjet dvě vzájemně se ovlivňující klasifikace, a to klinická, zjišťující totožnost akceptované terminologie a další molekulární, která pomůže dalšímu porozumění etiopatogeneze u jednotlivých KD. Hlavní změnou je připojení genetiky podmíněných dysostóz ke KD.

Autoři aplikovali v minulosti na vlastní soubor konstitučních vad 3., 4. a 5. verzi MN OCHD. V práci je prezentován soubor kostních chorob rozdělený s ohledem na současně platnou 6. verzi.

Klíčová slova: kostní dysplazie – konstituční kostní choroby – nosologie – klasifikace – nomenklatura.

SUMMARY

Mařík I., Kuklík M., Maříková A.: **Development of International Nomenclature of constitutional disorders of bone up to 2001 - application to the clinical practice**

International Nomenclature of Constitutional Disorders of Bone was for the first time performed by committee of experts for nomenclature of intrinsic disorders of bone of the European Society of Pediatric Radiology in Paris, 1969 (published in 1972). In 1977 was done the first revision and in 1983 the second revision of International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone (again in Paris). The third revision – 4th version – of International Classification of Osteochondrodysplasias (OCHD) was performed by international working group on bone dysplasias in Bad Honnef, 1991. This classification was exclusively based on radiodiagnostic criteria, grouping morphologically similar disorders according to its chondroosseous tissue developmental disorders. Information on gene localization, defective proteins and mode of inheritance was tabulated with each entity.

According to the fifth version of International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997), the families of disorders were to some extent rearranged based on recent etiopathogenetic information concerning the gene and/or protein defect in these disorders. In those disorders in which the basic defect was well documented, they were regrouped into distinct families, in which the component disorders were due to mutations in the same gene. In the 4th and 5th version of International Nomenclature and Classification of OCHD, the classification of the dysostoses was neglected but the dysostosis group of disorders is in dire need of reclassification. Rapid advances have been made in identifying the molecular changes responsible for defined conditions. For these reasons a further update on the classification was appropriate and the last International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of Bone was done in 2001. While this latest classification remains a combination of morphological and molecular groupings it is anticipated that two parallel but interacting classifications will evolve: one clinical, identifying accepted terminology or nosology, and the other molecular, to help further understand the pathogenesis of individual disorders. The major change in the classification has been the addition of genetically determined dysostoses to the skeletal dysplasias. The authors already used the 3rd, 4th and 5th version of International Nomenclature and Classification of OCHD to classify their own group of patients with constitutional diseases of bone. We present a group of OCHD and dysostoses classified according to the last –sixth version of Constitutional Disorders of Bone Classification in this paper.

Key words: bone (skeletal) dysplasias – constitutional disorders of bone – nosology – classification, nomenclature.

Osteologický bulletin 2004;9(1):22–26

Adresa: Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc., Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu při Katedře antropologie a genetiky člověka PřF UK v Praze, Olšanská 7, 130 00 Praha 3

Došlo do redakce: 5. 11. 2003

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Osteochondrodysplazie (OCHD) jsou dědičné poruchy metabolismu chrupavčité, kostní a vazivové tkáně, které vznikají na základě endogenních faktorů (monogenní a polygenní dědičnost) v době koncepcce za spoluúčasti teratogenních vlivů. OCHD v šir-

ším slova smyslu označované jako kostní dysplazie (KD) se vyznačují zpravidla krátkou nesouměrnou postavou, abnormalitami tvaru lebky, hrudníku, pánve, obratlů a disproporcionálními, většinou deformovanými dlouhými kostmi končetin s různě závažnou poruchou funkce kloubů končetin i páteře. U dětí bývá kloubní hy-

perlaxicitu (v některých případech naopak kloubní ztuhlost), s růstem progredují geneticky předurčené deformity dlouhých kostí a páteře, zvyrazňují se malpozice kloubů (poruchy torse dlouhých kostí) zejména dolních končetin (DK). Později většinou vzniká omezení rozsahu pohybu a kloubní kontraktury v důsledku nekongruence kloubních ploch s předčasným rozvojem osteoartrózy nosných kloubů dolních končetin a spondylózy a spondylartrózy páteře. Generalizované (systémové) dysplazie jsou vývojové choroby růstových epifýz (plotének, chrupavek) dlouhých kostí i obratlů. Termín dysplazie je odvozen od „disordered growth“ a vyjadřuje smetrickou poruchu vývoje a růstu celé kostry [1,2,3,4].

K. Kozłowski a P. Beighton [5] v podruhé vydané monografii „Gamut Index of Skeletal Dysplasias“ v roce 1995 uvádějí, že závažné vrozené vady kostry se zjišťují u více než 500 genetických a vrozených syndromů. Ačkoliv se většina z nich vyskytuje velmi vzácně, jako soubor jsou běžné. Průměrná incidence OCHD se uvádí 0,30–0,45 : 1 000 živě narozených dětí [6].

Klasifikace je podkladem pro diferenciaci jednotlivých odchylek (vrozených vad, poruch, anomálií, syndromů, chorob), pomáhá zařadit zjištěné defekty do známých syndromů a nosologických jednotek, přispívá k stanovení genetické diagnózy, poskytuje přehled o vadách (chorobách), které náleží do určitého lékařského oboru, a tak nepřímou odráží úroveň dosaženého vědeckého pokroku [1].

Objev rentgenových paprsků fyzikem W. C. Röntgenem v r. 1896 umožnil rozvoj morfologických klasifikací. Vědecký základ klasifikaci KD dali genetici Rischbieth a Barrington již v roce 1912. Uveřejnili obsáhlou monografii o trpaslictví, která obsahovala 664 kazuistik, 120 vyobrazení a dokonce 233 rodokmenů trpaslíků, které byly popsány v té době v lékařské literatuře [7]. V roce 1972 Volkov uvádí více než 50 různých klasifikací, počínaje Virchowem v roce 1865 a konče vlastní klasifikací v roce 1962 [8]. Volkov [8,9] i většina jiných autorů klasifikují KD společně s kostními nádory pro podobnost některých tumorů s kostními dysplaziemi. Jedná se především o rozsáhlou skupinu KD s dezorganizovaným vývojem chrupavčitých a fibrosních složek kostry. Některé nosologické jednotky se řadí mezi chondrogenní nádory (např. mnohočetné enchondromy a mnohočetné osteochondromy), dále mezi nádory jiné nebo nejisté histogeneze (např. neurofibromatóza a Pagetova choroba) a jiné jsou zařazeny k nádorům podobným onemocněním kostí (např. fibrózní dysplazie) [10]. Každoročně se popisují a uveřejňují díky novým poznatkům a pokrokům vědy desítky kazuistik popisujících novou symptomatologii a syndromologii, jež opravňuje diagnózu nové nosologické jednotky a zařazení do určité skupiny osteochondrodysplazií. Popisování stále nových vrozených malformací kostry, nejednotnost v užívané terminologii a narůstající počet odlišných klasifikací, vytvořených pro účely různých oborů spolu s přibývajícím poznatky etiopatogeneze vnesly do problematiky KD značný chaos. Proto bylo nezbytné vytvořit jednotnou mezinárodně platnou klasifikaci KD.

Metody

Mezinárodní nomenklatura (MN) konstitučních kostních chorob byla poprvé vypracována výborem pro nomenklaturu intrinsických chorob kostí Evropské společnosti pro pediatričskou radiologii (C. Fauré, H. J. Kaufmann, K. Kozłowski, L. O. Langer, J. Lefèvre, P. Maroteaux, J. Sauvegrain, F. N. Silverman, J. Spranger) v Paříži v roce 1969 [11]. Podkladem MN byla Rubinova dynamická klasifikace kostních dysplazií, založená na rozpoznání radiografických abnormalit [12], která se historicky uznává jako jeden z hlavních kroků kupředu v rozvoji oboru KD. MN shrnula poznatky o jednotlivých nosologických jednotkách KD do seznamu a vnesla do oboru logiku a pořádek. V roce 1977 byla provedena **první revize** [13,14,15] a roku 1983 **druhá revize** Mezinárodní nomenklatury [16,17,18]. Snahou obou revizí bylo dosáhnout v mezinárodním

styku jednotné terminologie, odstranit množství synonym a nepřesných názvů pro řadu identických jednotek, eliminovat označení dwarfismus a zavést označení dysplazie (např. místo diastrofický dwarfismus užívat název diastrofická dysplazie) a konečně zařadit nově definované KD. Při druhé revizi byla zařazena nová skupina nazvaná „Rozmanité choroby s postižením skeletu“, zahrnující již dříve známé syndromy, např. Marfanův syndrom, Coffinův-Lowryho a cerebrohepatorenální syndrom, neurofibromatózu aj.

Třetí revize (čtvrtá verze) Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií (MKO) byla provedena na schůzce Mezinárodní pracovní skupiny pro konstituční onemocnění kostí v Bad Honnef v roce 1991 (Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií 1992 [19,18,5]). Proti předešlým verzím prodělala několik větších změn. Vycházela výlučně z radiodiagnostických hledisek, podle nichž byly sdruženy do „rodin“ kostní dysplazie s morfologicky podobnými vývojovými odchylkami chondrooseální tkáň. Nosologické jednotky byly rozděleny do 3 hlavních skupin, zahrnujících:

- A.** defekty dlouhých (a plochých) kostí anebo osového skeletu,
- B.** deorganizovaný vývoj chrupavčitých a vazivových složek kostry,
- C.** idiopatické osteolýzy.

Skupina A. obsahovala 24 podskupin rozdělených na základě společných rentgenologických symptomů. V klasifikaci bylo uvedeno více než 180 nosologických jednotek a současně i číslo, pod kterým je kostní dysplazie uvedena v McKusickově katalogu „Mendelovská dědičnost u člověka“ (Mendelian inheritance in man). U většiny jednotek byl uveden způsob mendelovské dědičnosti. U některých KD byly uvedeny informace o lokalizaci genu na určitém chromosomu (chromosomální mapování) či známé genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu. Např. u mukopolysacharidózy IV B se jedná o defekt v genu GLB1, lokalizovaném na krátkém raménku 3. chromosomu (3p21–p13.2) a kódujícím proteinovou sekvencí enzymu Beta-galaktosidázy.

Čtvrtou revizi (pátá verze) Mezinárodní nomenklatury a klasifikace osteochondrodysplazií byla provedena Mezinárodní pracovní skupinou kostních dysplazií v Los Angeles v Kalifornii v roce 1997 [7]. Choroby byly na rozdíl od 4. verze MKO (v které byly nosologické jednotky uspořádány na základě radiologických a morfologických odchylek) uspořádány do „rodin“ na základě recentních etiopatogenetických informací, týkajících se genového anebo proteinového defektu. Kostní dysplazie byly seskupeny podle základního defektu, který vznikl mutacemi ve stejném genu. Patří sem:

- A.** choroby skupiny achondroplazie s mutacemi v receptoru pro fibroblastový růstový faktor 3 (FGFR-3),
- B.** choroby skupiny diastrofické dysplazie s mutacemi diastrophic dysplasia sulfate transporter gene,
- C.** II. typ kolagenopatií s mutacemi kolagenu typu II,
- D.** XI. typ kolagenopatií,
- E.** choroby s mutacemi v cartilage oligomeric matrix proteinu (COMP).

Bylo přidáno několik nových skupin včetně skupiny letální skeletální dysplazie s fragmentovanými kostmi a skupina různé těžké neonatální dysplazie. Přejmenována byla skupina osteodysplastických štíhlých kostí. Skupina dysplazií se zvýšenou kostní hmotností byla rozdělena do 3 nových rodin: 1. zvýšená kostní hmotnost bez modifikace tvaru kostí, 2. zvýšená kostní hmotnost s postižením diafýz a 3. zvýšená kostní hmotnost s metafyzárním postižením. Určité jednotky původně uváděné mezi dysostózami byly již zařazeny k osteochondrodysplaziím, protože jsou způsobeny mutacemi v genech, které jsou sdruženy s dysplaziemi (např. brachydaktylie C, Hunter-Thompsonova dysplazie a Grebeho dysplazie). K spondyloepimetafyzárním dysplaziím uvedeným v 10. skupině byla v Nomenklatuře nově zařazena Chondrodystrofická myotonie. Jako 32. skupina jsou nově zařazeny dysplazie pately.

Pátá revize (šestá verze) Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních chorob kostí (2001). V září 2001 se setkala v Oxfordu (UK) International Working Group on the Classification of Constitutional Disorders of Bone, aby aktualizovala dosud plat-

nou klasifikaci z r. 1997, přijatou v Los Angeles (USA). Návrh z této komise byl publikován v roce 2002 [20]. Ke změnám došlo především proto, že rapidně pokročily snahy o identifikaci molekulárních změn, jež nesou odpovědnost za určitý typ poruchy, ale

Tabulka 1

Soubor konstitučních kostních chorob a dysostóz, které byly diagnostikovány v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze od ledna 1994. Ke klasifikaci souboru bylo použito Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních poruch kostí z roku 2001.

OSTEOCHONDRODYSPLAZIE	počet	OSTEOCHONDRODYSPLAZIE	počet
1. Skupina achondroplazie		Mukolipidóza II	1
Achondroplazie	42	Mukolipidóza III	1
Hypochondroplazie	15		
3. Skupina metatropických dysplazií		23. Skupina nízké porodní váhy se štíhlými kostmi	
Metatropická dysplazie	3	syndrom 3M	2
4. Skupina dysplazií s krátkými žebry		24. Dysplazie se sníženou kostní hutnotou	
Chondroektodermální dysplazie (Ellis van Creveld)	5	Osteogenesis imperfecta IA	32
Thorakolaryngopelvicá dysplazie (Barnes)	1	Osteogenesis imperfecta IB	4
		Osteogenesis imperfecta II	2
6. Skupina diastrofické dysplazie		Osteogenesis imperfecta III	10
Diastrofická dysplazie	3	Osteogenesis imperfecta IVB	3
		Osteoporosis-pseudoglioma dysplazie	2
8. II. typ kolagenopatií		Idiopatická juvenilní osteoporóza	16
Spondyloepifyzární dysplazie (SED) vrozená	2		
Spondyloepimetafyzární dysplazie (SEMD)	8	25. Dysplazie s defektní mineralizací	
		Hypofosfatázie dospělá forma	3
9. XI. typ kolagenopatií		Hypofosfatázie infantilní forma	4
Sticklerova dysplazie	1	Hypofosfatemická křivice	14
10. Jiné spondyloepi-(meta)-fyzární dysplazie		26. Zvýšená kostní hutnota beze změny kostního tvaru	
X-vázaná spondyloepifyzární dysplazie pozdní	2	Meliorheostóza	1
Progresivní pseudorevmatoidní dysplazie	4		
Chondrodystrofická myotonie (Schwartzův Jampelův Syndrom)	1	27. Zvýšená kostní hutnota s postižením diafyz	
		Kenny Caffey dysplazie	1
11. Mnohočetná epifyzární dysplazie a pseudoachondroplazie		Osteoektazie s hyperfosfatázií (juvenilní Paget)	1
Pseudoachondroplazie	11		
Mnohočetná epifyzární dysplazie		28. Zvýšená kostní hutnota s postižením metafyz	
(Typ Fairbank a Ribbing)	19	Kraniometafyzární dysplazie – mírný typ	2
Familiární dysplazie kyčelních kloubů (Beukes)	12		
		29. Kraniotubulární digitální dysplazie	
12. Chondrodysplasia punctata		Osteodysplastie Melnick Needles	1
Conradi-Hünermann typ	4		
		30. Neonatální těžké osteosklerotické dysplazie	
13. Metafyzární dysplazie		Caffeyova choroba s prenatálním začátkem	1
Schmid typ	13		
McKusick typ (cartilage hair hypoplasia)	2	31. Neorganizovaný vývoj chrupavčitých a pojivových složek kostry	
Metafyzární dysplazie s pankreatickou		Mnohočetné kartilaginózní exostózy	12
insuficiencí a cyklickou neutropenií (Shwachman Diamond)	2	Enchondromatóza, Ollier	1
		Enchondromatóza s hemangiomy (Maffucci)	1
15. Brachyolmia spondylodysplazie		Spondyloenchondromatóza	2
Autosomálně dominantní typ	2	Fibrózní dysplazie (McCune-Albright aj.)	1
16. Mesomelické dysplazie		32. Skupina osteolýz	
Dyschondroosteosis (Leri-Weill)	6	Multicentrická tarzální a interfalangeální	1
		Hajdu-Cheney syndrom	2
17. Akromelické dysplazie			
Trichorinofalangeální dysplazie, typ I	5	32. Dysplazie pately	
Brachydaktylie typ E		Dysplazie nehty – patela (Osteo-onychodysplazie)	4
Akrodysostosis	3	Hypoplazie/aplazie pately	1
Kranioektodermální dysplazie	1		
		DYSOSTÓZY	počet
19. Dysplazie s převážným postižením membranosních kostí		A. Lokalizované poruchy s postižením převážně lebky a obličeje	
Kleidokraniální dysplazie	3	Crouzonův syndrom	2
		Syndrom Saethre – Chotzen	1
21. Mnohočetná vykloubení s dysplaziemi		Kraniosynostóza typ Muenke	2
Larsenův syndrom	1		
		B. Lokalizované poruchy s postižením převážně axiálním	
22. Skupina dysostosis multiplex		Spondylokostální dysplazie	7
Mukopolysacharidóza II	2		
Mukopolysacharidóza IIIA	1	C. Lokalizované poruchy s převládajícím postižením končetin	
Mukopolysacharidóza IVB	2	Fanconiho syndrom	1
Mukopolysacharidóza VI	1		
Alfa Manosidóza	2		

také proto, že byly definovány některé zcela nové jednotky. Rozšířena byla nejen skupina osteochondrodysplazií (z 32 na 33 skupin), ale byly zařazeny i geneticky determinované dysostózy (3 skupiny). Předložená čerstvá klasifikace je kombinací morfologických a molekulárních seskupení; předpokládá se, že se vytvoří dvě spojené klasifikace: jedna bude klinická, identifikující přijatou terminologii a nosologii; další pak molekulární, která by dále pomáhala v pochopení patogeneze jednotlivých poruch. V příloženém seznamu nosologických jednotek, seřazených do přehledné tabulky, je stejně jako v předchozí 5. verzi z roku 1997 uvedena dědičnost, číslo zařazení syndromu podle Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), chromosomální lokalizace, gen, genový produkt a číslo OMIM gen/protein [21]. Větší změnou ve stávající klasifikaci je připojení geneticky definovaných poruch typu dysostóz ke kostním dysplaziím či osteochondrodysplaziím. Odkazujeme čtenáře na webovou stránku OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

V šesté verzi jsou uvedeny některé větší změny v klasifikaci kostních dysplazií:

- (1) SADDAN (severe achondroplasia developmental delay and acanthosis nigricans) je syndrom vážné achondroplazie, opožděného vývoje a acanthosis nigricans; byl zařazen do skupiny achondroplazie.
- (2) Skupinu těžké spondylodysplazie opustila letální platyspondylická dysplazie typu San Diego, u níž se ukázalo, že je thanatoforickou dysplazií typ I. Naproti tomu byla skupina rozšířena o opsismodysplazii a spondylometafyzární dysplazii typu Sedaghatian a stala se skupinou morfologicky podobných vad.
- (4) Typ I a III dysplazie s krátkými žebry, jak se ukázalo, jsou různým zakončením téže poruchy. Přidána sem byla thorakolaryngopelvicá dysplazie Barnes.
- (6) Do skupiny diastrofické dysplazie byl zařazen autosomálně recesivní typ mnohočetné epifyzární dysplazie.
- (10) Několik nově vymezených poruch bylo začleněno do skupiny spondyloepimetafyzární dysplazie. Jde o SEMD Handigodu typ, SMD s mnohočetnými dislokacemi (Hall), SEMD Pákistanský typ a anauctickou dysplazii.
- (11) Rodinná dysplazie kyčlí (Beukes) byla začleněna do skupiny mnohočetné epifyzární dysplazie a pseudoachondroplazie.
- (12) Ve skupině chondrodysplasia punctata byl brachytelefalangický typ ztotožněn s X-vázaným recesivním typem Zellweger a vyřazen z ní byl koagulační defekt, závislý na vitamínu K, protože oba nejsou osteochondrodysplaziemi. Začleněna byla naopak CHILD – redukční končetinová ichtióza a HEM (Greenbergova dysplazie) a skvrnitá „daplled“ diafyzární dysplazie (označovaná též jako „vyžraná moly“), které byly vyřazeny z dřívější skupiny letálních chondrodysplazií s fragmentací kostí.
- (16) Do mezomelické skupiny byly začleněny typy Kantaputra, Verloes a Savarirayan.
- (17) Dřívější skupina 17 byla rozdělena na dvě. Novou skupinou 17 jsou akromelické dysplazie a skupinou 18 akromezomelická dysplazie.
- (23) Skupina dysplazií s nízkou novorozeneckou váhou a štíhlými kostmi nyní zahrnuje mikrocefalickou osteodysplastickou dysplazii (Saul-Wilson) a syndrom 3M.
- (24) Zařazeny byly dva nové subtypy osteogenesis imperfecta; typ V, charakterizovaný luxacemi hlavičky radia a tvorbou hyperplastického svalku a typ VI, definovaný podle odlišnosti kostní histologie.
- (29) Formulována byla nová skupina kraniotubulárních prstních poruch, která zahrnuje frontometafyzární dysplazii, osteodysplastii Melnick-Needles, předčasnou osteodysplastii (Ter Haar) a oto-palato-digitální syndromy typ I a II. Dřívější skupina letálních dysplazií s fragmentací kostí byla rozdělena mezi

skupinu chondrodysplasia punctata a skupinu novorozeneckých těžkých osteosklerotických dysplazií.

- (32) Ze skupiny osteolýz byly vyřazeny typy Francois, Whyte-Hemmingway a Giacci.
- (33) Do skupiny patelární dysplazie bylo přidáno několik nových typů. Celkem bylo takto formulováno 33 skupin, spolu se třemi skupinami dysostóz. V práci není uveden bližší popis nových, nebo odlišně pojatých jednotek, toliko seznam nejnovějších publikací, které se ke změněným skupinám vztahují a jejichž definice se vesměs opírá o molekulární poznatky.

Výsledky

Již v roce 1986 autor zhodnotil v disertační práci „Kostní dysplazie“ [22] soubor 180 pacientů s vrozenými systémovými, končetinovými a kombinovanými vadami. Soubor obsahoval 46 nosologických jednotek, které byly klasifikovány s ohledem na Mezinárodní nomenklaturu konstitučních kostních chorob z roku 1983. V roce 1994 se spoluautory publikoval původní práci „Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí“ [1], kde byl hodnocen soubor 620 pacientů, u kterého bylo diagnostikováno 74 nosologických jednotek. I v této práci byl soubor pacientů klasifikován podle Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob z roku 1983.

V dalších původních sděleních „Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodysplaziemi“ [2] a „Osteochondrodysplazie – diagnostika, klasifikace, terapie“ [3], kde jedním ze spoluautorů byl K. Kozłowski, bylo prezentováno 35 nosologických jednotek diagnostikovaných u souboru 220 pacientů za pětileté období existence Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze. Soubor pacientů s OCHD byl rozdělen s ohledem na čtvrtou verzi Mezinárodní klasifikaci osteochondrodysplazií z roku 1991 založenou výlučně na radiodiagnostické diagnostice a stratifikaci.

Patá verze Mezinárodní nomenklatury a klasifikace osteochondrodysplazií z roku 1997 (7) byla použita k charakteristice souboru 271 pacientů s osteochondrodysplazií. V této skupině bylo diagnostikováno 58 nosologických jednotek. Soubor pacientů byl dispenzarizován a komplexně léčen v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze v letech 1994–2000 [4].

Zkušenosti s aplikací 6. verze Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních poruch kostí (2001) jsou uvedeny v *tabulce 1*, která zahrnuje jednak 303 pacientů a 57 nosologických jednotek osteochondrodysplazií a jednak 13 pacientů a 5 nosologických jednotek dysostóz. Soubor představuje pacienty sledované a léčené v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze v období od roku 1994.

Diskuze

První dvě verze Mezinárodní nomenklatury z let 1969 a 1977 [11,13,15] i podruhé revidovaná Mezinárodní nomenklatura KD v roce 1983 [16] – třetí verze – se vyznačovaly neúplností a nepřehledností [23]. Nedokonalost prvních tří verzí MN byla způsobena hlavně současným používáním klinicko-radiologické klasifikace a zaváděním klasifikace etiopatogenetické.

Čtvrtá verze MKO z roku 1991 [19] vycházela výlučně z radiodiagnostických hledisek, podle nichž byly sdruženy do „rodin“ kostní dysplazie s morfologicky podobnými vývojovými odchylkami chondrooseální tkáň. V této verzi oproti předchozím verzím Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob nebyly zahrnuty dysostózy (s postižením lebky a obličeje, s převážně axiálním postižením a s převážným postižením končetin), čímž se značně zvětšila její neúplnost. Pracovní skupina nebyla schopna provést přehodnocení této rozsáhlé heterogenní skupiny. Chromosomální aberace byly přiřazeny k 13. podskupině tečkových epifýz (chondrodysplasia punctata) spolu s warfarinovou embryopatií a fetálním alkoholovým syndromem. Nosologické jednotky ze

skupiny primárních metabolických chorob (verze MN konstitučních kostních chorob z roku 1983) byly uvedeny jako samostatné podskupiny ve skupině A, a to jako 10. podskupina – Dysostosis multiplex (mukopolysacharidózy) a 23. podskupina – Dysplazie s defektní mineralizací. Homocystinurie a Menkesův syndrom byly zařazeny k 22. podskupině – Dysplazie se sníženou kostní hmotností. Etiopatogenetické znalosti i přes velmi rychlé pokroky v biochemii a molekulární biologii byly dosud příliš úlokovité, aby bylo možné zavedení kauzální klasifikace.

V páté verzi MN z roku 1997 [24] byly rodiny chorob uspořádány na základě recentních etiopatogenetických informací, týkajících se genového nebo proteinového defektu. Kostní dysplazie byly seskupeny do zvláštních rodin podle základního defektu, který vznikl mutacemi ve stejném genu. Stále existuje množství kostních dysplazií, u kterých základní molekulární defekt není rozpoznán. Se stoupajícím tempem molekulárních objevů bude klasifikace a nomenklatura průběžně doplňována a obměňována. Mezinárodní pracovní skupina i v této verzi vynechala klasifikaci dysostóz s vědomím, že je nezbytná reklasifikace této rozsáhlé heterogenní skupiny ve světle rychlého vývoje našich znalostí o genomu člověka. Ze seznamu dysplazií se zvýšenou kostní hmotností vypadla bez zdůvodnění Pachydermoperiostóza. Chromosomální aberace byly zcela opomenuty přestože patognomonické dysplastické nálezy na skeletu jsou u většiny známých aberací jako např. Turnerův a Downův syndrom. Ve 4. i 5. verzi Mezinárodní nomenklatury postrádáme většinu nosologických jednotek uvedených ve 3. verzi Nomenklatury z roku 1983 pod názvem „Rozličné odchylky postihující kosti“ jako například Marfanův syndrom, vrozená arachnodaktylie s kontrakturami, syndrom nevidného bazaliomu, neurofibromatóza aj.

Šestá verze Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních poruch kostí (2001 [20]) je kombinací morfologických a molekulárních seskupení; předpokládá se, že se vytvoří dvě propojené klasifikace: jedna bude klinická, identifikující přijatou terminologii a nosologii; další pak molekulární, která pomáhá v pochopení patogenezy jednotlivých poruch. Větší změnou ve stávající klasifikaci je připojení geneticky definovaných poruch typu dysostóz ke kostním dysplaziím či osteochondrodysplaziím. Je tomu tak proto, že v klinické praxi se tyto dvě skupiny překrývají. Dysostózy lze definovat jako kostní malformace, objevující se solitárně, nebo v kombinaci. Dysostózy jsou statické a jejich malformace se objevují v době blastogenezy (prvých 8 týdnů embryonálního života). To je rozdíl proti kostním dysplaziím, které se často objevují po tomto období, postihují větší kosterní oddíly generalizovaně a mají tendenci se vyvíjet v dalším životě jako následek aktivního genetického vlivu. Zařazeny byly jen ony dysostózy, které mají identifikovaný chromosomální lokus. Dělí se do tří skupin: na ty, které postihují převážně lebku a obličej, jiné, s převážně axiálním postižením a další, s převážně končetinovým postižením. První skupina zahrnuje především různé kraniosynostózy, které jsou následek mutací genu FGFR. Druhá skupina zahrnuje různé vady páteřní segmentace a třetí skupiny ektrindaktylie a Fanconiho syndromu. Brachydaktylie byly v klasifikaci z r. 1997 [24] začleněny do 17. skupiny mezi akromelické a akromezomelické dysplazie; nyní zůstávají ve skupině akromelické dysplazie, ačkoliv by se logicky mohly přesunout do klasifikace dysostóz.

Závěr

Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních poruch kostí (2001 [20]) zahrnuje 250 nosologických jednotek osteochondrodysplazií a 40 jednotek dysostóz. V současné době mají autoři vlastní zkušenost s diagnostikou a léčením 57 nosologických jed-

notek osteochondrodysplazií (303 pacientů) a 5 jednotkami dysostóz (13 pacientů). Uvedená klasifikace souboru je výsledkem systematické komplexní péče o pacienty z celé České republiky, která je poskytována týmem specialistů v Ambulantním centru pro vady pohybového v Praze od roku 1994.

Na zpřístupnění původní pařížské Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob i dalších jejich verzí (revizí) naší lékařské veřejnosti měl největší zásluhu J. Kolář, který uveřejnil překlady názvosloví seznamů kostních chorob včetně nezbytných komentářů v časopisech Česká radiologie [13] a Pohybové ústrojí [17,18,21].

Poděkování

Děkujeme za mnohaletou spolupráci panu prof. dr. Med. Kazimierzovi S. Kozłowskiemu, M.R.A.C.R. (New Children's Hospital, Sydney, NSW), který přispěl k diagnostice mnoha našich pacientů. K. Kozłowski se od roku 1994 zúčastňuje seminářů každoročně organizovaných Ambulantním centrem pro vady pohybového aparátu („Case presentation conferences“).

Literatura

- Mařík I, Zubina P, Kuklík M, et al. Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí. *Pohybové ústrojí* 1994;1:33–49.
- Mařík I, Kozłowski KS. Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodysplaziemi. *Pohybové ústrojí* 1998;5:172–189.
- Mařík I, Kuklík M, Zemková D, et al. Osteochondrodysplazie – diagnostika, klasifikace, terapie. *Čs Pediatr* 1999;54:183–189.
- Mařík I. Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu – 1. část: diagnostické, terapeutické a biomechanické aspekty. Monografie. In: *Pohybové ústrojí* 2000;7: 81–215.
- Kozłowski K, Beighton P. Gamut Index of Skeletal Dysplasias. An Aid to Radiodiagnosis. 2nd ed., London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer-Verlag 1995:214.
- Hagenäs L. Auxological Standards in Bone Dysplasias. *Horm Res* 1996;45 (Suppl 2):24–34.
- Rischbieth H, Barrington A. Treasury of Human Inheritance, Parts VII, VIII, Section XV A, Dwarfism, London 1912:355.
- Volkov MV. Childhood Osteology. Bone Tumours and Dysplasias. Moscow: Mir Publishers, 1972:466.
- Volkov MB. Bolezní kostě u dětí. Moskva: Medicina, 1985:512.
- Matějovský Z., Povýšil C, Kolář J. Kostní nádory. Praha: Avicenum/zdravotnické nakladatelství, 1988:447.
- Fauré C, Kaufmann HJ, Kozłowski K, et al. Nomenclature of Constitutional (Intrinsic) Diseases of Bones. *Pediatrics* 1971;47:431–36.
- Rubin P. Dynamic Classification of Bone Dysplasias. Chicago: Year Book Medical Publishers 1964:410.
- Kolář J. Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob. *Čs Radiol* 1979;33:135–139.
- Brychnáč V. Nomenklatura konstitučních kostních chorob, *Čs Pediatr* 1979;34:308–310.
- Rimoin DL, Hall JG, Maroteaux P, et al. Nomenclature of constitutional diseases of bone with bibliography. *Birth Defects Orig Art Ser XV*, 1979:10.
- International nomenclature of constitutional diseases of bone. Revision, May, 1983, *Ann Radiol* 1983;26:457–462.
- Kolář J. Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob. *Pohybové ústrojí* 1994;1:17–24.
- Kolář J. Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií. *Pohybové ústrojí* 1994;1:69–84.
- International classification of osteochondrodysplasias. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone /Communicated by J. Spranger/, *Eur J Pediatr* 1992;151: 407–415.
- Hall ChM. International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of Bone (2001). *Amer J Med Gen* 2002;113:65–77.
- Kolář J. Aktuální nosologie a klasifikace konstitučních kostních poruch (2001). *Pohybové ústrojí* 2002;8,3 + 4:v tisku.
- Mařík I. Kostní dysplazie. Kandidátská disertační práce, 1. a 2. svazek. Praha: Fakulta dětského lékařství University Karlovy, 1986:470.
- Pazderka V, Brychnáč V. Kritické poznámky k rozdělení osteochondrodysplazií (první sdělení). *Čs Patol* 1981;17:173–183.
- International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997). International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. *Amer J Med Gen* 1998;79:376–382.

Chrániče kyčelních kloubů – co nového

V. Šmajstrla, L. Borotík, J. Zvolský

NZZ Bormed, Ostrava

SOUHRN

Šmajstrla V., Borotík L., Zvolský J.: **Chrániče kyčelních kloubů – co nového**

Fraktury kyčelní oblasti epidemicky přibývá a stávají se stále větším zdravotním a ekonomickým problémem rozvinutých zemí. Chrániče kyčlí (hipsavers, hip-protectors, hip-pads) jsou uznávaným a široce používaným prostředkem k prevenci osteoporotických zlomenin kyčelní oblasti u rizikových nemocných. Jde o kalhotky se speciálními vycpávkami (měkkými nebo skořepinovými) v oblasti velkého trochanteru. Kalhotky se oblékají pod běžné oblečení a optimální je nepřetržitě nošení ve dne i v noci. Vyrábějí se v mnoha velikostech a modifikacích v několika zemích. Jejich účinnost byla prokázána v laboratorních testech, pokusech na dobrovolnících i v klinických studiích. V laboratorních testech bylo prokázáno snížení energie při nárazu na trochanter pod práh fraktury (3kN) i při energiích nárazu blížících se 10kN. V klinických studiích se pak snížila rizika zlomenin při náhodném pádu pohybuje kolem 50 %. Problémem je nízká ochota pacientů přijmout výrobek a špatná spolupráce při nošení. Chrániče kyčlí jsou tedy vhodným doplňkem ostatních způsobů léčby osteoporózy. Vzhledem k cenové výhodnosti, prokázané účinnosti, snadnosti použití a bezpečnosti by se měly stát nedílnou součástí všech strategií, které si kladou za cíl snížit četnost závažných zlomenin kyčelní oblasti.

Klíčová slova: chrániče kyčlí – zlomeniny.

SUMMARY

Šmajstrla V., Borotík L., Zvolský J.: **Hip protectors – new developments**

Hip fractures are increasing epidemically and become great health-care and economic problem of developed countries. Hip-protectors (hip-savers, hip-pads) are widely used to prevent osteoporotic hip-fractures in risk population. They consist of pants with special padding in big trochanter area. These pants underwear under common clothes. They are produced in lot of modifications and sizes. Their effectiveness was proved in laboratory tests (reduction of impact energy under the threshold of fracture 3kN) and many clinical trials (approx. one-half reduction of hip fractures). Low acceptance and compliance were however recorded in majority of trials. Hip-protectors should take place in all strategies aiming for reduction of devastating hip fractures.

Keywords: hip protectors – fractures.

Osteologický bulletin 2004;9(1):27–30

Adresa: Vít Šmajstrla, NZZ Bormed, Třebovická 5114, 722 00 Ostrava-Třebovice, e-mail: bormed1@volny.cz

Došlo do redakce: 2. 11. 2004

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Zlomeniny proximálního femuru (ZPF) jsou jednou z podstatných příčin morbidity a mortality u starých lidí. Jejich incidence v rozvinutých zemích včetně ČR v posledních desetiletích výrazně stoupá. Příčiny tohoto nárůstu nejsou přesně známy, ale podílí se na něm rostoucí průměrný věk populace, větší výskyt osteoporózy, menší množství fyzické aktivity v souvislosti se moderním způsobem života a další faktory. V současné době se proto dá hovořit až o epidemickém výskytu těchto fraktur.

Pády jsou nejčastější u osob starších 70ti let, přičemž pád na stranu je je nejčastější příčinou ZPF [1,20].

ZPF, zlomeniny obratlů a distálního předloktí jsou nejčastější klinickou manifestací osteoporózy. U osob trpících osteoporózou je incidence zlomenin vysoká a zvyšuje se s věkem (*tabulka 2*). S každým snížením kostní denzity o 1 směrodatnou odchylku se zvyšuje riziko fraktur dvojnásobně. Toto riziko se dále násobí u pacientů, kteří již zlomeninu prodělali.

Následky zlomenin proximálního femuru jsou závažné (*tabulka 3*). Také náklady na zdravotní péči o pacienty se ZPF jsou vysoké – zahrnují nejen cenu operace, ale i následnou hospitalizační a sociální péči.

Vzhledem k těmto skutečnostem, by maximální úsilí mělo být věnováno snížení pravděpodobnosti pádu. Choroby a oslabení organismu, které zapříčiňují pády, by měly být účinně léčeny. Pozornost je třeba věnovat medikaci v geriatrici, neboť řada léků může být příčinou závratí a destabilizace pacienta. Starší pacienti by měli

být poučeni o nebezpečí pádu, když vstávají od jídla nebo v noci z lůžka.

Přes tato opatření bude k pádům rizikových nemocných docházet a použití mechanických chráničů kyčelní oblasti (hip protectors, HP) se jeví být logickým doplňkem všech strategií, které si kladou za cíl snížit výskyt ZPF.

Chrániče kyčlí – popis výrobku

HP jsou vyráběny jako speciální spodní prádlo s polštářky nebo skořepinami všitými do kapes v trochanterické oblasti (*obr. 1*). Pro tlumící materiál byla zkoušena řada materiálů (flexible cross-linked polyethylene foams, plastazote polyethylene foam, ethylen-vinyl acetate copolymer, uretanová pěna ve vzduchotěsné kapse aj). Kalhotky jsou z běžných materiálů. Jsou vyráběny více výrobci (USA, Dánsko, Nový Zéland, Austrálie aj.) v mnoha velikostech a modifikacích (např. pro inkontinentní pacienty). Udrží se běžným praním. Každý pacient by měl vlastnit dva až tři kusy HP. Při oblékání je podstatné dbát na centrování tlumících vycpávek správně nad velký trochanter. Ideální chránič by měl splňovat celou řadu požadavků – *tabulka 5*.

Laboratorní studie

Při laboratorních studiích se používají mechanické modely kyčelní oblasti (*obr. 2*) se senzory snímajícími energii nárazu pod chráničem [22]. Ve studii [2] byla zkoumána schopnost HP čtyř různých typů snížit energii úderu kladiva pod hodnotu prahu frak-

Tabulka 1
Statistika pádů (různé zdroje)

- 1/3 komunitních pac. nad 65 let upadne alespoň jednou ročně
- 1/2 pac. žijících v ústavech upadne alespoň jednou ročně
- až 80 % z upadnuvších upadne vícekrát
- pád je příčinou až 40 % přijetí do ústavů soc. péče
- zranění v souvislosti s pády jsou vedoucí příčinou smrtí způsobených úrazem u lidí nad 65 let
- pouze 1/2 pac. přijatých do nemocnice v důsledku pádu bude žít ještě za rok
- 10 % pádů u starých lidí má za následek vážné zranění
- 5 % pádů má za následek frakturu, 5–11 % jiné závažné zranění
- riziko fraktur femuru při pádu je 1–2,9 %
- fraktura femuru je příčinou nebo přispívajícím faktorem 40 % přijetí do ústavů soc. péče v USA

Tabulka 2
Osteoporotické zlomeniny – statistika (různé zdroje)

- pravděpodobnost že padesátiletá nebo starší žena utrpí ZPF je 14 %
- ve věku 50 let prodělá do konce života OP zlomeninu 40 % žen a 13 % mužů
- komprese obratlů utrpí 20–40 % žen nad 70 let
- zlomeniny dist. předloktí utrpí 15 % žen
- nad 80 let je riziko 1–2 %, že dojde k ZPF následující rok
- nad 65 let roste incidence fraktur exponenciálně s věkem
- třetina OP fraktur postihuje muže

Tabulka 3
Následky ZPF (různé zdroje)

- letalita 10 %
- 2/3 trvale odkázány na pomůcky a pomoc okolí
- 1/2 zůstává v ústavní péči
- hosp. v průměru 18 dní (1996)
- náklady na léčbu 1 fraktury a následné náklady přesahují 100 tis. Kč
- utrpení pacientů

Tabulka 4
Rizikové faktory pádu

- snížená stabilita a obratnost
- snížený visus
- nemoci (nervové, svalové, revmatické, ortopedické, kardiologické, neurologické, ORL, aj.)
- léky (hypnotika, antihypertenziva, diuretika, NTG, digoxin, psychofarmaka, aj.)
- alkohol
- příčiny v okolí, zvláště v domácnosti (koberečky, dráty, vany, schody, nedostatečné osvětlení, nevhodná obuv, WC)

tury (pro proximální femur = 3000 N). *Tabulka 6* ukazuje, že ještě při energii úderu 10 kN dva z chráničů byly schopny snížit energii úderu pod práh fraktury.

Studie na dobrovolnících

Ve studii Wiener SL, et al. [3] bylo deset dobrovolníků s oblečenými HP podrobeno celkem 85 pádům laterálně ze stoje na tvrdý povrch (beton). Na kyčli pod chráničem byla snímána energie nárazu. Bylo zjištěno, že na senzory bylo přeneseno méně než 5 % energie pádu, nedošlo k žádnému zranění kyčle, pouze u tří dobrovolníků byla zaznamenána přechodná citlivost kůže. Síla nárazu byla tedy vždy pod prahem fraktury.

Klinické studie

První studií, která v renomovaném časopise upozornila na problematiku HP, byla studie Lauritzenova [4]. Zúčastnilo se 665 ambulancních obyvatel dánských pečovatelských domů. 167 žen + 80 mužů dostalo HP pro rutinní užívání a 277 ženám a 141 mužům byla poskytnuta pouze běžná péče bez chrániče. Délka sledování byla 11 měsíců. Bylo zaznamenáno 8 ZPF a 15 zlomenin v jiné lokalizaci ve skupině s chrániči vs. 3 ZPF a 27 v jiné lokalizaci v kontrolní skupině. Snížení fraktur tedy činilo 53 %, relativní riziko (RR) = 0,44. Nikdo z pacientů se zlomeninou kyčle neměl v době pádu chránič. Bylo zaznamenáno 154 pádů, z toho 20 % bylo na kyčel. Z 25 pádů na kyčel bez chrániče vzniklo 6 zlomenin.

Podobné výsledky zaznamenal P. Kannus [5]. Studie se zúčastnilo 1 801 ambulancních seniorů nad 70 let věku (průměrný věk 82 let) a to ambulancních i obyvatel center zdravotní péče. Všichni měli jeden nebo více rizikových faktorů pro ZPF. Byli rozděleni v poměru 1 : 2 do skupiny s HP a skupiny kontrolní. Doba sledování byla 2 roky. Bylo zaznamenáno 13 vs. 67 ZPF obou skupinách, což představuje 54 % snížení rizika (RR = 0,4). Bylo zaznamenáno 1 034 pádů s oblečeným chráničem, přičemž vznikly 4 ZPF a 370 pádů bez chrániče se zaznamenanými 9 ZPF (RR pro pacienty s chráničem = 0,2). Počet pacientů, které bylo nutno léčit, aby se předešlo jedné ZPF během jednoho roku, byl stanoven na 41, během 5 let na 8. Kompliance v této studii byla 48 %.

Ve studii Grosse G. et al. [6] byli sledováni pacienti s průměrným věkem 80 let, v domácí péči, do určité míry byli odkázáni na pomoc okolí a na lékařské kontroly, s průměrně 10 nemocemi na osobu. Doba sledování činila 26 měsíců. Ve skupině s HP bylo 29 pacientů, přičemž všichni měli v uplynulých 4 měsících alespoň jeden pád, v kontrolní skupině bylo 438 pacientů. Bylo zaznamenáno 568 pádů u pacientů bez HP (0,388 pádů na osobu a rok) vs. 199 u pacientů s HS (3,17 na osobu a rok) – pacienti ve skupině s HP tedy padali 8x více. Vzniklo 16 ZPF u pacientů bez HP a žádná ZPF ve skupině s HP ($p = 0,00089$).

V současné době jsou nám známy tyto randomizované studie sledující efektivitu HP: [7,8,9,10,11,12,13,23,24,25,26,27].

Výsledky některých recentních randomizovaných studií včetně zjištěného relativního rizika fraktury (RR) ve skupinách s HP jsou shrnuty do *tabulky 7*.

V primárně preventivních studiích [5,6,13,23,25] vedlo užití chráničů ke statisticky významné redukci incidence ZPF, ve studiích [12,24] byla statistická významnost pouze hraniční, a studie [9,12,26,27] neprokázaly signifikantní efekt.

Studie [7] byla sekundárně preventivní – cílovou skupinu tvořili pacienti s již prodělanou ZPF – u těchto nemocných nebyla prokázána schopnost HP snížit riziko druhé ZPF (RR bylo ve skupině s HP zvýšené).

Ve všech studiích jsou zmiňovány problémy s kompliancí (viz níže). Některé studie pracovaly s příliš malou skupinou pacientů [12,13,23,25], jiné vykazovaly některé metodické nedostatky.

Ochota přijmout výrobek a spolupráce při nošení

Některé studie s HP sledují jako vedlejší ukazatel ochotu přij-

mout HP (akceptance) a u pacientů, kteří jej přijali, pak realitu jeho nošení (kompliance). Souhrn problematiky a přehled studií na toto téma poskytuje práce van Schoora et al.: Acceptance and compliance with external hip protectors: a systematic review of the literature, uveřejněná v časopise Osteoporosis Int. v roce 2002 [14]. Compliance je v různých studiích definována různě (průměrná doba nošení HP během bdění v aktivních dnech, počet dní s HP vztažených ke všem dnům sledování, procento pádů s HP). Některé údaje shrnuje *tabulka 8*.

Jako příčiny nenosení HP udávají pacienti:

- nepohodlí (příliš těsné, špatně padnoucí),
- potřebu zvláštního úsilí a času pro oblečení,
- močovou inkontinenci,
- další fyzické obtíže/nemoci.

Kvalita života, „self. efficacy“, cenová efektivita

V randomizované kontrolované studii Camerona, et al. [15] byl sledován vliv nošení HP na strach z pádů a „falls self-efficacy“ (definována jako přesvědčení o vlastní schopnosti předejít pádu). Účastnilo se 131 doma žijících žen nad 75 let věku se dvěma nebo více pády vyžadujícími hospitalizaci v anamnéze v minulém roce. Chrániče obdrželo 61 žen, kontrolní skupinu tvořilo 70 žen. Výsledky: strach z pádů: 43 % vs. 57 % (P = 0.11), „falls self-efficacy“ podle Falls Efficacy Scale (t = 2.44, P = 0.016), „falls self-efficacy“ podle Modified Falls Efficacy Scale (t = 2.08, P = 0.039). Autoři uzavírají, že uživatelé HP se cítí jistější při vykonávání svých aktivit a tím jsou fyzicky aktivnější a vyžadují méně pomoci při denních aktivitách.

Zlepšení kvality života bylo zaznamenáno i ve studii [17] a to zvláště u žen.

Studie sledující cenovou efektivitu [16,17] jsou zatíženy mnoha metodickými problémy a jejich výsledky nejsou extrapolovatelné mimo sledovanou ekonomickou oblast. V našich podmínkách lze stanovit cenu medikamentózní léčby osteoporózy (anti-resorpční léky – 18 000 Kč ročně, HRT – 5 000 Kč ročně, Ca + vit. D – 2 500 Kč ročně), odhadnout cenu léčby ZPF (přes 100 tis. Kč).

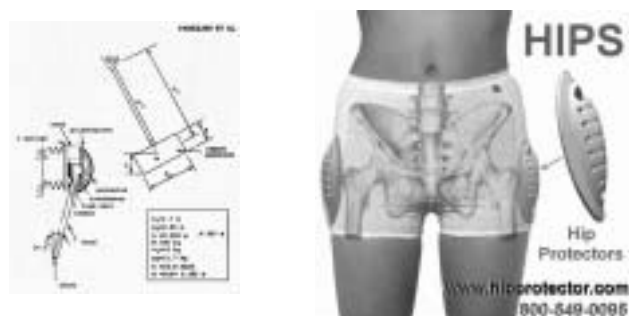


Tabulka 5:
Požadavky na chrániče

- schopnost absorbovat energii nárazu
- schopnost rozvést energii do stran
- snadné centrování nad velký trochanter
- trvanlivost
- inertnost
- pohodlnost
- estetičnost
- nízká hmotnost
- tvarová stálost
- nízká cena

Tabulka 6

síla úderu	měkké tkáně sníží na	chrániče sníží na (různé typy)
4 330 N	3 740 N	590 N, 510 N 1 080 N, 790 N
7 230 N	6 130 N	780 N, 760 N 2 240 N, 2 760 N
10 840 N	9 190 N	1 360 N, 1 170 N 4 640 N, 5 770 N



Vyobrazení – příklady chráničů

Tabulka 7

autor	cílová skupina	Typ studie	N	RR	pozn.	zdroj
Birks [7]	s prodělanou FF	RCT	366	3,1	34 % nosilo denně	Age Ageing 2003;32:442-4
Cameron [8]	staré ženy s pády, ambul.	RCT	600	0,2	Adherence 53 %, HP v 51 % pádů, 3fr.s HP	Inj Prev 2003;9:138-41
van Schoor [9]	nízké BMD, riziko, domovy	RCT	561	1,1	0,77 (NS) u kompliantních	JAMA 2003;289:1957-62
Woo [10]		CCS	654	0,2	NTT 33, kompl. 55-70 %	Clin Rehabil 2003;17:203-5
Meyer [11]	domovy, rizikovní	RCT	942	0,6		BMJ 2003;326(7380):76
Cameron [12]	domovy, rizikovní	RCT	174	1,5	všechny fr. bez HP, HP při 54 % pádů, adh. 57 %	Age Ageing 2001;30:477-81
Harada [13]	domovy, Japonsko, aktivní	RCT	164		roční riziko fr. 0,8 vs. 8,2, počtu pádů, efekt nezáv. na BMD, BMI	Osteoporos Int 2001;12:215-21

Tabulka 8
Akceptance a compliance

- primární akceptance = 37 %–72 % (median 68 %)
- compliance 20 %–92 % (median 56 %)
- denní compliance převládá nad noční
- compliance s časem klesá

Tabulka 9
Indikace k použití chrániče kyčelního kloubu [Lauritzen]

- pacienti s anamnézou fraktury krčku femuru (?)
- pozitivní RA na frakturu krčku femuru
- anamnéza zlomenin skeletu u pac. nad 50 let
- pacienti se sníženým obsahem kostního minerálu v oblasti krčku femuru, zvláště při současně zvýšeném kostním obratu
- pacienti nad 75 let s pokročilou osteoporózou
- pacienti s osteoporózou a přidruženými onemocněními (por. nervo-sv. koordinace, por. zraku, hypertenze, anémie, vertigo, polymorbidita aj)
- pacienti žijící v domovech důchodců, zvláště se sníženými kognitivními funkcemi

Ochota platit za redukci rizika ZPF

Studie [18 – Švýcarsko] si kladla za cíl stanovit u starších osob míru ochoty platit (the marginal willingness-to-pay) za snížení rizika fraktury femuru. 500 seniorů bylo osloveno v osobních rozhovorech a byl jim nabídnut hypotetický HP snižující různou měrou riziko ZPF. Sledována byla dále snadnost zacházení, pohodlnost nošení, cena pro pacienta – tyto atributy byly zvažovány proti míře redukce rizika. Seniori pak uvedli, zda si koupí nebo nekoupí produkt. Výsledky: 1) ochota platit za pohodlnost nošení převyšuje ochotu platit za redukci rizika zlomeniny, 2) ochota platit za produkt jako celek je negativní

Diskuze

HP se jeví být logickou možností prevence závažných ZPF. Randomizované studie vyznívají nejednotně. Zdá se, že u vybraných skupin rizikových nemocných (senioři, pacienti s osteoporózou a/nebo rizikem pádu např. na podkladě zhoršení kognitivních funkcí) jsou HP efektivnější. Účinnost je snižována nízkou compliance nemocných. Z hlediska ZPF jsou zvláště rizikové noční hodiny a užívání HP by proto mělo být nepřetržité během dne i noci.

Žádná ze studií nepoužívala „falešné“ HP jako placebovou skupinu, nicméně je možné, že užívání HP ovlivňuje aktivitu jejich uživatelů a následně i riziko pádu a následné ZPF.

HP by měly být kombinovány s ostatními opatřeními pro snížení ZPF, jako jsou antiresorpční léky a režimová opatření ke snížení rizika pádů (madla, hole, dostatečné osvětlení, kvalitní obuv, odstranění rizikových předmětů z okolí nemocného aj.).

Závěr

Použití chrániče kyčelního kloubu je logickou efektivní bezpečnou a pravděpodobně i ekonomicky výhodnou možností ovlivnění

vzniku zlomenin profimálního femoru. Problémem je neochota pacientů platit za redukci rizika zlomeniny, neochota přijmout chránič, nízká compliance při nošení (v optimálním případě by mělo být nošení nepřetržité denní i noční) a nízká informovanost lékařů. Chrániče kyčlí jsou doplňkem ostatních strategií ke snižování počtu ZPF (cvičení zátěžové i bez zátěžové, režimová a organizační opatření, vyloučení imobility, medikamentózní léčba) a měly by se stát jejich součástí.

Literatura

1. Parkkari J, et al. Majority of hip fractures occur as a result of a fall and impact on the greater trochanter of the femur: a prospective controlled hip fracture study with 206 consecutive patients. *Calcif Tissue Int* 1999;65:183–7.
2. Kannus P, Parkkari J, Poutala J. Comparison of Force Attenuation Properties of Four Different Hip Protectors Under Simulated Falling Conditions in the Elderly: An In Vitro Biomechanical Study. *Bone* 1999;25:229–235.
3. Wiener SL, et al. Force reduction by an external hip protector on the human hip after falls. *Clin Orthop* 2002;398:157–68.
4. Lauritzen JB, et al. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993.
5. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, et al. Prevention of Hip Fracture in Elderly People with Use of a Hip Protector. *NEJM*, 2000;343:1506–1513.
6. Gross G, et al. In Controlled Two-Year Test Hipsavers Proven Life-Threatening Hip Fractures in Boston Seniors, Reducing Nursing Home Admissions Oct. 2000. *Advance for Physical Therapists*.
7. Birks YF, et al. Randomised controlled trial of hip protectors for the prevention of second hip fractures. *Age Ageing*. 2003;32:442–4.
8. Cameron ID, et al. A randomised trial of hip protector use by frail older women living in their own homes. *Inj Prev* 2003;9:138–41.
9. Van Schoor NM, et al. Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:1957–62.
10. Woo J, et al. Efficacy of a specially designed hip protector for hip fracture prevention and compliance with use in elderly Hong Kong Chinese. *Clin Rehabil* 2003;17:203–5.
11. Meyer G, et al. Effect on hip fractures of increased use of hip protectors in nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:76.
12. Cameron ID, et al. Hip protectors in aged-care facilities: a randomized trial of use by individual higher-risk residents. *Age Ageing* 2001;30:477–81.
13. Harada A, et al. Hip fracture prevention trial using hip protectors in Japanese nursing homes. *Osteoporos Int* 2001;12:215–21.
14. van Schoor NM, et al. Acceptance and compliance with external hip protectors: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2002;13:917–24.
15. Cameron ID, et al. Hip protectors improve falls self-efficacy. *Age Ageing* 2000;29:57–62.
16. Colon-Emeric CS. An economic analysis of external hip protector use in ambulatory nursing facility residents. *Age Ageing*. 2003;32:47–52.
17. Segui-Gomez M, Keuffel E, Frick KD. Cost and effectiveness of hip protectors among the elderly. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18.
18. Telser H, Zweifel P. Measuring willingness-to-pay for risk reduction: an application of conjoint analysis. *Health Econ*. 2002;11:129–39.
19. Štěpán J. Zdravotní sociální a ekonomické aspekty osteoporózy. *Lék listy* 1998;25.
20. Jeřábek J, Bojar M. Poruchy rovnováhy ve vyšším věku. *Prakt lék* 2001; 81:323–327.
21. Bayer M, Blahoš J, Broulík P, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapie postmenopauzální osteoporózy. *Osteol Bull* 2003;8:1.
22. Parkkari J, Kannus P, Heikkilä J, et al. Energy-Shunting External Hip Protector Attenuates the Peak Femoral Impact Force below the Theoretical Fracture Threshold. *J Bone Min res* 1995;10:1437–1442.
23. Jantti PO, Aho HJ, Maki-Jokela PL, Heikinheimo RJ. Hip protectors and hip fractures. *Age Ageing* 1998;27:758–759.
24. Ekman A, Mallmin H, Michaelsson K, Ljunghall S. External hip protectors to prevent osteoporotic hip fractures. *Lancet* 1997;350:563–564.
25. Chan DK, Hillier G, Coore M, et al. Effectiveness and acceptability of a newly designed hip protector: a pilot study. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;30:25–34.
26. Hildreth R, Campbell P, Togerson I. A randomised controlled trial of hip protectors for the prevention of second hip fractures. *Ost Int*. 2001;12:513.
27. Hubacher M, Wettstein A. Acceptance of hip protectors for hip fractures prevention in nursing homes. *Osteoporos Int* 2001;12:794–799.

Nová kniha

Petr Broulík: Poruchy kalciofosfátového metabolismu
Grada Publishing, a. s., Praha 2003

Jde o publikaci přehlednou, sice útlou, ale obsahově velmi hodnotnou. Obsah je zpracován zkušeným didaktem, který pracoval na bázi využití jak vlastních zkušeností, tak literárních pramenů. Na 192 stranách nacházíme šest kapitol (Metabolismus kalcia, Me-

tabolismus fosforu, Metabolismus magnezia, Kalcitropní hormony, Hyperkalcemie, Hypokalcemie), doplněných obrázkovými schématy. Citovaných pramenů je 226 a sahají do r. 2000.

Knížku vítáme jako zdařilou a může být doporučena všem pracovníkům a zájemcům z okruhu klinické osteologie.

S. Havelka

Ze světové literatury

Olszynski WP, Davison KS, Adachi JD, Brown JP, Cummings SR, Hanley DA, Harris ST, Hodsmann AB, Kendler D, McClung MR, Miller PD, Kin Yuen C.

Osteoporosis in men: Epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. Clin Therapeut 2004;26:15–28.

E-mail: olszynski@webster.sk.ca

Analýza publikací z let 1966–2003 týkající se epidemiologie, diagnózy, prevence a léčby mužské osteoporózy.

Metody: Rozbor relevantní literatury z databáze MEDLINE dle klíčových slov: fraktury, kostní denzita, osteoporóza, epidemiologie, diagnóza, terapie, prevence, kontrola.

Výsledky: Nemocnost po osteoporotických zlomeninách je u mužů a žen srovnatelná, mortalita v rámci jeden rok po fraktuře je u mužů dvojnásobná. Estrogeny mají na kost výraznější vliv než testosteron. Neexistuje konsensus pro diagnózu osteoporózy u mužů. Rizikové faktory osteoporózy či fraktur u mužů zahrnují nízkou denzitu kostního minerálu, předchozí osteoporotickou zlomeninu, hypogonadismus, abusus alkoholu a nikotinu, nízký příjem vápníku, nízkou tělesnou hmotnost, nedostatečnou fyzickou aktivitu, léčbu glukokortikoidy, přítomnost hypertyreózy, hyperparatyreózy, hyperkalciurie. Základní prevencí je fyzická aktivita, příjem kalcia 1 000–1 500 mg denně, vitamínu D 400–800 IU denně. V léčbě jsou přípravkem první volby bisfosfonáty, slibným se jeví též parathormon (1–34).

Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W.

Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. J Bone Miner Res 2004;19:265–269.

E-mail: hbischof@hsph.harvard.edu

Cílem bylo zhodnotit expresi intracelulárního receptoru pro 1,25-OH-vitamin D (VDR) ve svalové tkáni a jeho závislost na věku a saturaci organismu vitamínem D.

Metody: Imunohistologicky byly vyšetřeny bioptické svalové vzorky od 32 dospělých žen a porovnány s věkem a hladinami 25-OH-vitamínu D a 1,25(OH)₂ vitamínu D v séru.

Výsledky a závěry: Ve všech vzorcích svalové tkáně byl přítomen VDR. Byla zjištěna inverzní korelace mezi věkem a expresí VDR ($r = -0.5$, $p = 0,004$). Nebyl zjištěn vztah mezi expresí VDR a sérovými koncentracemi 25-OH-vitamínu D a 1,25(OH)₂ vitamínu D. Vyšší věk je spojen s poklesem exprese VDR ve svalové tkáni.

Nurmi-Lawton JA, Baxter-Jones AD, Mirwald RL, Bishop JA, Taylor P, Cooper C, New SA.

Evidence of sustained skeletal benefits from impact-loading exercise in young females: A 3-year longitudinal study. J Bone Miner Res 2004;19:265–269.

E-mail: j.nurmi@surrey.ac.uk

Cílem studie bylo zhodnotit vliv fyzické aktivity na rostoucí skelet.

Metody: Bylo vyšetřováno 45 gymnastek (věk 8–17 let) a 52 zdravých kontrol. Každý rok po dobu 3 let byly hodnoceny antropometrické parametry, strava, fyzická aktivita, kvantitativní ultrasonometrie skeletu paty (QUS) a metodou DXA kostní denzita (BMD) celotělová a bederní páteře. Obdobně (antropometrie, QUS, DXA) byly vyšetřeny též matky dětí.

Výsledky: Ve srovnání s kontrolní skupinou byly gymnastky menší a lehčí (stejně jako jejich matky), ale hodnoty QUS a DXA byly významně vyšší. Zvýšená BMD u vyšetřených dívek není připisována dědičnosti, ale je považována za důsledek fyzické aktivity.

Munro JE, Murray KJ

Advances in paediatric rheumatology: Beyond NSAIDs and joint replacement. J Paediatr Child Health 2004;40:161–169.

E-mail: kevin.murray@health.wa.gov.au

Aktuální přehledný článek týkající se diagnostiky a léčby juvenilní revmatoidní artritidy s připojeným léčebným schématem. Zmiňovány jsou rovněž COX-2 inhibitory, etanercept, infliximab a rovněž transplantace kmenových buněk.

KALENDÁŘ AKCÍ

IOF World Congress on Osteoporosis

May 14-18, 2004 in Rio de Janeiro, Brazil
 Kontaktní osoba: Sandrine Ferrero
 tel.: +33 4 72 91 25 63, fax: +33 4 72 36 90 52
 e-mail: sferrero@osteofound.org

Pracovní den SMOS

2. 6. 2004, Praha, Lékařský dům
 Kontaktní osoba: MUDr. Petr Kasalický, CSc.
 tel.: 267 090 828, e-mail: kasalickyp@mediscan.cz

Advances in Skeletal Anabolic Agents for the Treatment of Osteoporosis, Sponsored by the American Society for Bone and Mineral Research

May 24-25, 2004, Hyatt Regency, Bethesda, Maryland, USA
 Kontakt: ASBMR Business Office, 2025 M Street NW, Suite 800, Washington, DC 20036-3309 USA
 tel.: +1 202 367 1161, fax: +1 202 367 2161
 e-mail: ASBMR@smithbucklin.com; <http://www.asbmr.org>

Thirty-first European Symposium on Calcified Tissues

June 5-9, 2004 in Nice, France
 Kontakt: European Calcified Tissue Society
 tel.: +44 1453 549 929, fax +44 1453 548 919
 e-mail: admin@ectsoc.org; <http://www.ectsoc.org>

ECM V: The Cell Biomaterial Reaction

June 28th-30th, 2004 at Davos Congress Center, Switzerland
 Kontaktní osoba: Geoff Richards
 tel.: + 41 (0) 81 4142 397
 e-mail: geoff.richards@aofoundation.org
http://www.ecmjournals.org/ecm_meetings/index.shtml

Tenth Meeting of the Swiss Society for Biomaterials

July 1st, 2004 at Davos Congress Center, Switzerland
 Kontaktní osoba: Geoff Richards
 tel.: + 41 (0) 81 4142 397
 e-mail: geoff.richards@aofoundation.org
<http://ssb.biomaterials.ch/10thGM>

7. kongres SOMOK a SMOS

16.-18. 9. 2004, Ružomberok
 Kontakt: SLS kongresové oddělení, Soňa Kozáková
 fax: 255 415 287
 e-mail: kozakova@sls.sk

48. sjezd českých a slovenských revmatologů

22.-25. 9. 2004 České Budějovice
 Kontakt: e-mail: crs@revma.cz, www.revma.cz/crs

Twenty-sixth Annual ASBMR Meeting

October 1-5, 2004 in Seattle, WA, USA
 Kontakt: ASBMR Business Office
 tel.: +1 202 367 1161, +1 202 367 2161
 e-mail: ASBMR@smithbucklin.com

Pracovní den SMOS

12. 11. 2004, Praha

Tenth Conference on Osteoporosis

28. 11.-1. 12. 2004 Harrogate, UK
 Kontakt: Janet Crompton
 The Old White Hart, North Nibley
 Dursley, Glos GL 11 6 D5, UK
 e-mail: janet@janet-crompton.com

2004 World Congress on Osteoarthritis.

OARSI 9th World Congress
 2.-5. prosince 2004, Chicago, USA
 Kontakt: Jennifer Steffen,
 Marathon Multimedia
 1201 West Division St., Faribault,
 MN 55021, USA
 fax: 507 334 0014
 e-mail: jsteffen@marathonmultimedia.com

Užitečné adresy:

American Society for Bone and Mineral Research:

<http://www.asbmr.org/>

Endocrine Society:

<http://www.endo-society.org/>

Federation of American Societies for Experimental Biology:

<http://www.faseb.org>

International Bone and Mineral Society:

<http://www.IBMSonline.org>

International Myeloma Foundation:

<http://www.myeloma.org/imf.html>

International Osteoporosis Foundation:

<http://www.osteofound.org>

International Society for Clinical Densitometry:

<http://www.iscd.org>

Journal of Bone and Mineral Research:

<http://www.iscd.org>

Journal of Bone and Mineral Research online submissions system:

<http://www.edmgr.com/jbmr>

National Osteoporosis Foundation:

<http://www.nof.org/>

NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center:

<http://www.osteoo.org/>

Osteogenesis Imperfecta Foundation, Inc.:

<http://www.oif.org/>

Paget Foundation for Paget's Disease of Bone and Related Disorders (PDF):

<http://www.paget.org>

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

<http://www.smos.cz>

Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí

<http://www.nurch.sk/default.htm>

Rejstřík 8. ročníku Osteologického bulletinu (2003)

ČLÁNKY:

Statiny a kostní metabolismus

(R. Ištok, M. Stančíková, K. Švík, J. Rovenský) 1/4

Tvorba doporučených postupů v osteologii

(V. Palička) 1/6

Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii

postmenopauzální osteoporózy

(M. Bayer, J. Blahoš, P. Broulík, R. Doleček, J. Donát,
S. Havelka, P. Kasalický, Š. Kutílek, V. Palička,
J. Štěpán, K. Trnavský, V. Vyskočil, H. Wilczek) 1/8

Kalcimimetika – perspektivní přípravky

pro léčbu hyperparatyreózy

(Š. Kutílek, M. Bayer) 1/14

Mléko a mléčné výrobky – důležitá složka výživy

dětí i dospělých

(J. Dostálová) 1/18

Slepičí vaječná skořápka

(K. Míková) 2/31

Tyreoidální hormóny a kost

(L. Baqi, J. Payer, Z. Killinger) 2/33

Monitorování změn kostní hustoty pomocí

matematického modelu resorpcí

a novotvorby kosti

(I. Žofková, M. Hill) 2/44

Nové směry v přístupu k hyperfosfatémii

při selhání ledvin

(S. Sulková, F. Švára, M. Fořtová, M. Válek) 2/47

Hodnoty celkové aktivity alkalické fosfatázy

v séru u dětí v závislosti na věku a růstu

(Š. Kutílek, E. Márová, J. Barcalová, M. Bayer) 2/52

The structural and functional pattern of vascular bed

of the osteochondral junction in femoral heads

of mature rabbits

(E. Klika, S. Havelka) 2/56

Kvalita kosti: které účinky léčby můžeme

monitorovat a co to předpokládá?

(J. Štěpán) 3/75

Monitorování účinků léčby estrogény a tibolonem

(J. Vokrouhlická) 3/82

Monitorování kostních změn u žen léčených raloxifenem

(D. Michalská) 3/86

Monitorování léčby lososím kalcitoninem

(V. Zikán) 3/89

Souhrny – 6. kongres českých a slovenských

osteologů České Budějovice, 19.–21. 10. 2003 3/92

Sekundární hyperparatyreóza – nadále aktuální

problém chronických nefropatií

(I. Sotorník, P. Bubeníček, L. Karasová,
M. Adamec, M. Kouba, C. Povýšil) 4/115

Vliv kalcitriolu na kostní hustotu u osteopenických

žen ve vztahu ke genu pro receptor vitamínu D

(K. Zajíčková, I. Žofková, M. Hill) 4/119

Hodnocení hustoty kostního minerálu a rizikových

faktorů osteoporózy u nemocných se systémovými

chorobami pojiva

(M. Žurek, P. Horák, Z. Pospíšil, T. Kraina,
L. Kusá, V. Ščudla) 4/125

Vplyv Transfer faktoru na biochemické ukazovatele

kostného obratu a kostnú minerálnu hustotu

u ovariektomovaných potkanic

(J. Rovenský, K. Švík, R. Ištok, M. Stančíková) 4/131

Postavení leptinu v metabolismu kostní tkáně –

co vlastně víme

(M. Bayer, Š. Kutílek) 4/135

Melatonin – nový regulátor kosti?

(I. Žofková, K. Zajíčková) 4/138

ZPRÁVY:

Zpráva ze zasedání výboru SMOS

konaného dne 10. ledna 2003

(J. Paličková) 1/21

Pediatrické pracovní skupiny založené při ASBMR

(Š. Kutílek) 1/24

Zpráva ze zasedání výboru SMOS

konaného 24. března 2003 v Praze

(J. Paličková) 1/25

Významné životní jubileum

MUDr. Jiřího Kapitoly, CSc.

(P. Broulík) 2/62

1st Joint Meeting of the International Bone

and Mineral Society and the Japanese Society

for Bone and Mineral Research, 3.–7. června 2003,

Osaka, Japonsko

(K. Zajíčková, I. Žofková) 3/108

Zápis z jednání výboru SMOS konaného

dne 18. října 2003 v Českých Budějovicích

(J. Paličková) 4/140

Zápis z jednání výboru SMOS

konaného dne 8. prosince 2003 v Praze

(J. Paličková) 4/141

AUTORSKÝ REJSTŘÍK

- A**
Adamec M.: 4/115
- B**
Baqi L.:2/33
Bayer M.:1/8, 1/14, 2/52, 4/135
Blahoš J.:1/8
Barcalová J.:2/52
Broulík P.:1/8, 2/62
Bubeniček P.: 4/115
- D**
Doleček R.:1/8
Donát J.:1/8
Dostálová J.: 1/18
- F**
Fořtová M.:2/47
- H**
Havelka S.: 1/8, 2/56
Hill M.:2/44, 4/119
Horák P.:4/125
- I**
Ištok R.:1/4, 4/131
- K**
Karasová L.:4/115
Kasalický P.:1/8
Killinger Z.:2/33
Klika E.:2/56
Kouba M.: 4/115
Kraina T.: 4/125
Kusá L.: 4/125
Kutílek Š.: 1/8, 1/14, 1/24, 2/52, 4/135
- M**
Márová E.:2/52
Michalská D.: 3/86
Míková K.: 2/31
- P**
Palička V.: 1/6, 1/8
Paličková J.: 1/21, 1/25, 4/140,4/141
Payer J.:2/33
Pospíšil Z.: 4/125
Povýšil C.: 4/115
- R**
Rovenský J.: 1/4,4/131
- S**
Sotorník I.: 4/115
- Stančíková M.:1/4, 4/131
Sulková S.: 2/47
- Š**
Ščudla V.: 4/125
Štěpán J.: 1/8, 3/75
Švára F.:2/47
Švík K.:1/4, 4/131
- T**
Trnavský K.:1/8
- V**
Válek M.:2/47
Vokrouhlická J.:3/82
Vyskočil V.:1/8
- W**
Wilczek H.: 1/8
- Z**
Zajíčková K.:3/108, 4/119, 4/138
Zikán V.: 3/89
- Ž**
Žofková I.:2/44,3/108,4/119, 4/138
Žurek M.: 4/125

Pokyny pro autory

Profil časopisu:

Osteologický bulletin je periodikum, zabývající se klinickou a laboratorní problematikou kostního metabolismu v celé šíři, jak ve vlastních základních, ale i hraničních lékařských, případně, pokud je třeba, i v nelékařských oborech. Přednost se dává informacím s praktickým výstupem.

Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině, ve slovenštině, nebo angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Kromě zpráv a společenské rubriky jsou všechny přijaté příspěvky podrobeny nezávislé recenzí minimálně dvěma (2) recenzenty, přičemž se zachovává oboustranná anonymita. O výsledcích recenzního řízení je autor zpraven dopisem redakce současně s názorem redakce na konečnou úpravu článku nejpozději do 2 měsíců od doručení příspěvku. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze. Redakce ve vlastní režii doplní překlad názvu a souhrnu příspěvku do angličtiny, pokud autor tyto podklady nedodá v potřebné kvalitě sám.

Před definitivním odevzdáním do tisku bude autorovi (hlavnímu autorovi) zaslán provizorní výtisk práce k autorské korektuře. Při autorské korektuře nelze bez předchozí dohody s redakcí provádět změny textu v rozsahu větším než 5 řádků. Užívejte obvyklých korektorských značek. Korekturu odešlete neprodleně zpět, nedostane-li ji redakce do 5 pracovních dnů od odeslání, bude to považováno za souhlas autora s textem (je možné použít i faxu nebo e-mailu s naskenovanou přílohou).

Uveřejněná práce se stává majetkem časopisu a přetisknout její část, přesahující rozsah abstraktu nebo použít obrázek v jiné publikaci lze jen se souhlasem vydavatele. Rukopis se archivuje v redakci; autorům se vrací jen, byl-li odmítnut nebo na zvláštní vyžádání.

Zasílání rukopisů:

Všechny rukopisy zasílejte výhradně na dále uvedenou adresu redakce, a to zásadně ve dvojí formě:

- jeden kompletní výtisk s veškerou obrazovou dokumentací, opatřený titulní stranou s podpisem hlavního autora,
- text rukopisu v elektronické podobě (na disketě, CD) včetně titulní strany (viz dále, samozřejmě bez autentického podpisu) spolu s tabulkami, grafy a schémata, pokud byly vyrobeny pomocí počítačového programu. Tabulky, grafy, obrázky a schémata připojte jako samostatné soubory mimo textový soubor. Velmi tím usnadníte konečné zpracování.

Titulní strana obsahuje:

- Název práce, který musí být stručný a výstižný, musí odpovídat skutečnému obsahu sdělení a bez použití zkratk.
- Typ sdělení (viz níže).
- Jména autora a spoluautorů ve zkrácené podobě bez titulů (J. Xyz, B. Yxz, ...), s odkazy na názvy jejich pracovišť.
- V samostatném odstavci celá jména autorů a spoluautorů včetně titulů a vědeckých hodností. Názvy pracovišť, na něž se u jmen odkazuje.
- U prvního (hlavního) autora bude uvedena úplná kontaktní adresa pro další styk s redakcí včetně e-mailové adresy.
- U prvního (hlavního) autora uveďte rovněž telefonní, případně faxové spojení.
- Prohlášení, že zasláný text je určen pro otisk v časopise *Osteologický Bulletin* a nebyl ani nebude jinde publikován a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopise.
- U původních a přehledných prací a u krátkých sdělení připojí autor prohlášení (a to i v negativním případě) o sponzorování či střetu zájmů; je-li práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobcem a pod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo zainteresován na výsledcích výroby či prodeje, je majitelem popisovaného patentu a p.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena.
- U klinických studií připojí autor čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místně příslušnou etickou komisí. Prováděly-li se pokusy na zvířatech, vyžaduje se prohlášení, že byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat.

j) Pod prohlášením (body g,h,i), opatřeným datem, je třeba vlastnoručně podpis hlavního autora.

k) Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosty pracoviště autora/autorů.

Typy sdělení:

Každý příspěvek musí být samotnými autory označen jako jedna z následujících variant; podle tohoto zařazení bude v redakci posuzován, v nejasných případech bude konečné zařazení provedeno po dohodě redakce s autorem. Má-li předkládaná práce atypické charakteristiky, je vhodné kontaktovat předem redakci *Osteologického bulletinu*, paní Marii Janovicovou (redakce@trios.cz).

1. Úvodník (Editorial)

Stručná charakteristika konkrétního aktuálního problému z pera erudovaného odborníka, zkušeného a známého autora. Nejčastěji se týká článku či skupiny článků k určité problematice publikovaných ve stejném čísle *Osteologického bulletinu*. Editorial je zadáván redakční radou konkrétnímu autorovi

2. Původní práce (Original article)

Práce obsahuje výsledky vlastního laboratorního, klinického nebo epidemiologického výzkumu. Obvyklý rozsah 8–16 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 10–30. Souhrn v rozsahu 10–20 řádků musí být strukturovaný, tj. dělený na oddíly: Cíl práce – Materiál a metody – Výsledky – Závěr. Vlastní text se dělí na Úvod – Materiál a metody – Výsledky – Diskuze – Závěr.

Úvod slouží k základnímu seznámení s problematikou, popř. důvody, které vedly autora k vytvoření práce. Uvádí hypotézu, která má být potvrzena či vyvrácena.

Soubor pacientů, materiál a metody (v experimentálních pracích pouze Materiál a metody). Toto je část, která by měla přinést základní informace o hlavních charakteristikách souborů pacientů, v případě experimentální či teoretické studie také o materiálu, který autor hodnotil. Při popisu metody je třeba přesně popsat postup a nedílnou součástí této pasáže je i způsob statistického hodnocení.

Výsledky. Tato část původní práce musí obsahovat fakta zjištěná studií, tj. odpovědi na otázky položené v předchozí části (Materiál, metody). Do této části nepatří interpretace získaných výsledků ani diskuze k nim. Grafické znázornění výsledků je vítáno. Výsledky uvedené v grafické podobě či v tabulkách by neměly být opakovány v textu.

Diskuze slouží k rozboru dosažených výsledků a k jejich srovnání s pracemi jiných autorů zabývajících se stejnou problematikou. Údaje uvedené v části Úvod by se neměly v diskuzi opakovat. Je nutno odlišit logická vysvětlení výsledků od extrapolací či hypotéz založených na získaných výsledcích.

Závěr. Shrnuje význam studie a vyjadřuje, zda bylo dosaženo cílů uvedených v úvodu, resp. zda byla potvrzena původní hypotéza. Závěrečné shrnutí může být též součástí Diskuze.

Původní práce prochází recenzním řízením.

3. Přehledná práce (Review article)

Tato sdělení podávají přehled současných znalostí o určité problematice. V přístupu k tématu musí být patrný osobní názor autora, který musí být jasně oddělen od objektivního výkladu. Obvyklý rozsah 10–20 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 20–50, přičemž alespoň 50 % z nich není starší než 3 roky. Souhrn v rozsahu 10–20 řádků musí být výstižný a obsahovat nejdůležitější myšlenky textu. Prochází recenzním řízením.

4. Krátké sdělení (Short communication)

Může se jednat o kazuistiku či jiné zajímavé pozorování z klinické či laboratorní praxe, výsledky pilotní studie, kritický souhrn poznatků o málo známém problému a podobně. Obvyklý rozsah 3–6 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 1–4; literárních odkazů 10–15. Souhrn i v tomto případě musí být výstižný v rozsahu 5–10 řádků. Vlastní text obsahuje úvodní část, vlastní pozorování, diskuzi a závěr. Prochází recenzním řízením.

5. Dopis redakci (Letter-to-the-editor)

Subjektivní názor čtenáře na určitý odborný problém, komentář či polemika k dříve otištěnému sdělení a podobně. Rozsah 1–5 normostran, včetně eventuálních tabulek, grafů, obrázků a literárních odkazů. Maximálně 10 literárních odkazů. Žádný souhrn. Text prochází recenzním řízením, redakce nemusí sdílet stanovisko autora.

6. Zpráva (Report)

Zpráva z kongresu, ze zahraničního pobytu apod., z významných jednání apod. Redakce přijímá taková sdělení, zabývají-li se jasně definovanou a pro naše obory relevantní problematikou. U zprávy z kongresu se zpravidla jedná o jedno téma, jehož prezentaci autor podrobně zpracuje a případně i komentuje. Naopak není žádoucí uvádět výčet přednášek či událostí a o každé z nich se zmínit jednou větou. Rozsah je 1–5 normostran, výjimečně po dohodě s redakcí více. Žádný souhrn. Text neprochází recenzním řízením.

7. Recenze knihy (Book review)

Recenze knihy nebo skript vydaných v ČR nebo SR, které pojednávají o problematice kostního a minerálního metabolismu. Kritické pojetí je žádoucí. Rozsah 1–2 normostrany.

8. Oznámení (Announcement)

Informace o události, jednání či rozhodnutí, které jsou významné pro čtenářskou odbornou komunitu a/nebo mají nadčasový charakter.

V případech hodných zřetele může být použit i jiný typ sdělení.

Součástí časopisu je též „Informační příloha“, která je určena k informacím čtenářské obce o termínech mezinárodních a domácích odborných akcí (kongresový kalendář), o práci garantujících odborných společností, doškolovacích akcích a o významných jednáních s úřady a pojišťovnami. Příspěvatelé do této přílohy nechť kontaktují redakci Osteologického bulletinu, paní Marii Janovicovou (redakce@trios.cz).

Formální náležitosti příspěvků:

Rozsah rukopisu je určen typem sdělení (viz výše). Při úpravě na normostrany se text formátuje tak, aby na stranu formátu A4 vycházelo přibližně 60 úhozů na řádek a 30 řádek na stránku. Stránky je třeba číslovat.

Každý graf, schéma, tabulka, vzorec či obrázek musí být připojen na zvláštním listě, na rubu s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba označit místa, kam mají být příslušné tabulky, grafy či obrázky umístěny. Každá příloha (tabulka, graf, schéma) má být srozumitelná sama o sobě, bez čtení textu. Jsou-li v ní uvedeny zkratky, které se běžně nepoužívají, musí být připojeny vysvětlivky. Redakce si vyhrazuje právo odmítnout rozsáhlé nepřehledné tabulky, stejně jako tabulky v počtu, nepřiměřeném k rozsahu a obsahu textu.

Výsledky vyšetření v číselné podobě uvádějte v jednotkách SI normy, pouze hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

K počítačové tvorbě textu, tabulek a grafů lze použít kterýkoliv běžný textový a tabulkový editor; používejte přitom běžných typů písma a před odesláním zkontrolujte vytisknutím zkušební stránky, souhlasí-li písmo na obrazovce s interpretací písma tiskárnou. Pokud by byl autor nucen příspěvek vytvořit v méně běžném či neobvyklém počítačovém programu (např. na bázi MacOs či Unix), doporučuje se toto předem s redakcí konzultovat (redakce@trios.cz).

U grafů je vhodné dodat redakci i výchozí údaje ve formě tabulky; umožní to znovu vytvořit graf způsobem vyhovujícím technologii přípravy časopisu pro tisk. V technicky složitých či nejasných případech konzultujte grafické studio (p. Mgr. Fučík, pfck@bohem-net.cz).

Je-li k rukopisu připojena obrazová dokumentace, je nevhodnější použít originální fotografie, pérovky nebo diapositivy (uveďte vždy jméno autora snímku, obrázku apod.). Připomínáme, že s výjimkou obálky se veškeré ilustrace tisknou černobíle (ve stupních šedi), pro lepší výsledek jsou však s výhodou jako vstupní informace zpracovávány barevné podklady. Fotografie i další ilustrace lze dodat i v elektronické podobě. Před jejich zasláním však doporučujeme konzultovat s grafickým studiem, přípravu-

jícím časopis pro tisk (viz výše) zejména charakter zpracovávaných podkladů, způsob přípravy dat, rozměry ilustrace, barevný prostor, rozlišení, formát dat, velikost souboru, metodu ev. komprimace a způsob zaslání. Zásadně nevhodná forma pro obrazovou i jinou dokumentaci jsou prezentace ve formátu MS PowerPoint nebo z podobných programů.

Zařadí-li autor do rukopisu jakoukoliv dokumentaci nebo významnou partii textu, převzatou z jiné publikace, musí být pramen výslovně uveden a předložen písemný souhlas autora a vydavatele původního pramene. Je výhradně záležitostí autora opatřit si potřebný souhlas a autor za to nese právní odpovědnost. Nejasnosti v tomto ohledu mohou být důvodem k odmítnutí práce.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratek více, je alternativní možnost připojit jako zvláštní přílohu seznam použitých zkratek.

Názvy léků se uvádějí v generické formě; pouze v případě, chtějí-li autoři z jakéhokoliv důvodu zdůraznit, že šlo o konkrétní přípravek (např. při popisu nežádoucích účinků), uveďte se kromě generického názvu též firmní označení a jméno výrobce.

Názvy mikroorganismů se píše kurzívou, podle platného taxonomického zařazení. Poprvé uváděný název mikroorganismu musí být uveden v nezkrácené podobě (*Staphylococcus aureus*), při jeho opakování se použije zkrácená forma (*S. aureus*).

Sdělení (platí pro klinické i laboratorní práce, pro psaný text, tabulky i obrazovou část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte proto v textu jména ani iniciály nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod.

Literární odkazy

mají být číslovány v pořadí, v němž byly uvedeny poprvé v textu. Odkazy se udávají pomocí arabských číslic v hranaté závorce. Citace obsahuje:

- a) příjmení a zkratky jmen všech autorů (citační ohlas!),
- b) plný název a případně podnázev práce v jazyce originálu,
- c) standardním způsobem zkrácený název časopisu, rok, svazek a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píše bez teček, za znaky oddělovacími rok, ročník a stránky se nedělá mezera. Při úpravě citací jednotlivých typů dokumentů se řídte následujícími příklady:

Standardní článek v časopisu:

Epstein S, Inzerillo AM, Caminis J, Zaidi M. Disorders associated with acute rapid and severe bone loss. *J Bone Miner Res* 2003;18:2083–2094.

Článek v supplementu časopisu: Frumin AM. Functional asplenia. *Blood* 1979;54, Suppl 1:26–37.

Monografie (kniha): Wilson SJ. Blood cultures. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1992:984.

Kapitola v knize: Leary ET. C-telopeptides. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L, eds: Bone Markers. Biochemical and Clinical Perspectives. London, Martin Dunitz, 2001:39–48

Článek ve sborníku: Winterpacht A. Gene defects in chondrodysplasias. In: Schonau E, ed: Paediatric Osteology. New developments in diagnostics and therapy. Proceedings of the First international workshop on paediatric osteology, 5–7 October 1995, Cologne, Germany. Amsterdam, Elsevier Science, 1996:43–52.

Články z počítačových sítí: Pro citace informací získaných on-line z Internetu nebo nejsou pravidla sjednocená. Pokud jsou údaje dostupné, uvedou se v pořadí – autor – název – pramen (vč. přístupové adresy (URL), resp emailové adresy autora) – datum vydání či zachycení, případně identifikační číslo, jde-li o příspěvek z diskuzní skupiny nebo je-li výslovně uvedeno. Některé prameny způsob citace doporučují, v takovém případě se řídte tímto doporučením.

Příspěvky zaslejte na adresu:

Redakce časopisu Osteologický bulletin, TRIOS, s. r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

E-mail: redakce@trios.cz

Telefon: 267 912 030, fax: 267 915 563