

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha

MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Rastislav Džurík, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., PhD., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,

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. Ivana Žofková, DrSc., Praha

VYDAVATEL:



Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. s r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Mgr. Hedvíka Nevečeřalová

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Pod Děkanou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR

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 nese odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně

si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy

článků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archi-

vovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce

obrazovou dokumentaci.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně požívání fotokopíí, nahrávek či informačních databází).



OBSAH

ÚVODNÍK

Vzdělávací program v klinické osteologii

147

V. Palička

PŮVODNÍ PRÁCE

Prevence osteoporózy a zlomenin

149

J. Rosa

Vliv ezetimibu na kostní metabolismus u potkanů

156

I. Gradošová, K. Josefová, H. Živná, P. Živný, V. Palička

DOPORUČENÝ POSTUP

Péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti.

I. Ortopedická péče. Doporučené postupy České revmatologické

společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu

161

J. Vaculík, P. Dungi, T. Malkus, M. Majerniček, A. Podškubka,

K. Pavelka, J. Štěpán

ZPRÁVA

5th International Conference on Children's Bone Health 23.–26. června

2009, West Road Concert Hall, Cambridge, UK

171

M. Bayer

Osteocentrum nemocnice Jablonec nad Nisou

176

B. Škývarová

ESCEO-Amgen Fellowship Award 2010

177

ESCEO-IOF/Servier Achievement Award – Pierre Delmas Prize

177

Kalendář kongresů

178

Informace pro členy SMOS

179

INFORMACE

Ze světové literatury

172

Obrázek na titulní straně: Pacientka s Pagetovou chorobou s typickými změnami v oblasti acetabula vpravo a postižením obou ramének stydké kosti vpravo. Pro změny v oblasti pravého kyčelního kloubu byla aplikována totální endoprotéza kyčelního kloubu [z archivu MUDr. Václava Vyskočila, PhD.]



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., PhD., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,
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. Ivana Žofková, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS., Mgr. Hedvika Tvrdá

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkanou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

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

- Education program in clinical osteology** 147
V. Palička

ORIGINAL ARTICLE

- Prevention of osteoporosis and fractures** 149
J. Rosa
- Effect of ezetimibe on the bone metabolism in rats** 156
I. Gradošová, K. Josefová, H. Živná, P. Živný, V. Palička

GUIDELINE

- Management of proximal femoral fracture patients. I. Orthopaedic care. Guidelines of the Czech Rheumatology Society and the Czech Society for Metabolic Bone Diseases** 161
J. Pavel Dungal, T. Malkus, M. Majerníček, A. Podškubka, K. Pavelka, J. Štěpán

NEWS

- 5th International Conference on Children's Bone Health 23.–26. června 2009, West Road Concert Hall, Cambridge, UK** 171
M. Bayer
- Osteology Centre, Jablonec nad Nisou Hospital** 176
B. Škývarová
- ESCEO-Amgen Fellowship Award 2010** 177
- ESCEO-IOF/Servier Achievement Award – Pierre Delmas Prize** 177
- Congress Announcements** 178
- Information for members of the Czech Society for Metabolic Bone Diseases** 179

INFORMATION

- News from around the world** 172

Cover page: The patient with Paget disease with typical changes in area of right acetabular and inflexion of both arms of share-bone at right side. For changes in area of right total hip was administrated total endoprosthesis (of hip) [file image MUDr. Václav Vyskočil, PhD.]

Vzdělávací program v klinické osteologii

Historie klinické osteologie není v České republice příliš dlouhá. Vznik prvních pracovišť je datován před několika desetiletími, vznikala spontánně, s podporou nadšených specialistů a obvykle jimi přesvědčených vedoucích pracovníků. Potřebné přístrojové vybavení, především „celotělové denzitometry“, přesahovaly finanční možnosti většiny zařízení, zvláště v době před dvaceti lety. Odborníci, kteří se rozhodli oboru klinické osteologie věnovat, vycházeli především z kvalifikovaných internistů či ortopedů. Z těchto specializací pak převažovali (a převažují) endokrinologové, revmatologové, ortopedi, všeobecní internisté, vzácněji pediatrii či gynekologové a ojediněle kliničtí biochemici, geriatři či rehabilitační specialisté. V posledních dvaceti letech zažil obor velký nárůst a stoupající zájem o práci v něm. Ten byl mimo jiné způsoben obrovským rozvojem zájmu farmaceutických firem o osteologii s vývojem léčebných přípravků, které umožňovaly postmenopausální osteoporosu léčit daleko účinněji a efektivněji. Svě sehrál rozvoj přístrojové techniky a její stoupající dostupnost. Rozvoj počtu i kvality pracovišť byl zpočátku brzděn několika důvody. Nákup přístrojového vybavení byl zcela účelově podřízen rozhodnutí tzv. „přístrojové komise“ Ministerstva zdravotnictví a v posledních letech před jejím zánikem tato Komise zcela vědomě nákupy celotělových denzimetřů omezovala a v určitém období prakticky likvidovala. Důvodů bylo několik, dominovala snaha zdravotních pojišťoven nerozšiřovat počet pracovišť s dostupnou diagnostickou technikou, protože obvykle následoval nárůst nákladů na terapii a celkových nákladů na zdravotní péči. V určitém období limitující roli sehrávala i Česká lékařská komora, která trvala na preferenci alokace finančních prostředků zdravotnických zařízení do mezd lékařů a ne do zdravotnické techniky. Je potřeba přiznat, že určitou limitující roli sehrávala a sehrává i odborná společnost, tedy Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP (SMOS) – ta ovšem zcela jiným způsobem a ze zcela jiných důvodů. Naprosto zásadní snahou SMOS bylo a je zkvalitnit péči o pacienty s metabolickými chorobami skeletu a podpořit rozvoj osteologické péče v plném rozsahu a kvalitě. SMOS po dlouhou dobu nepřilíhla úspěšně přesvědčovala výše zmíněné orgány o potřebě rozvoje kvalitní osteologické péče, o potřebě dostat ji na (alespoň) průměr péče v zemích Evropské unie, o potřebě rozšířit počet pracovišť a především o potřebě správně diagnostikovat a účelně léčit ty, kteří to potřebují. Sjednocená snaha tehdejšího vedení MZ, zdravotních pojišťoven, ale i Komory stlačovala rozvojovou snahu SMOS na počty pracovišť na nejnižších hodnotách v zemích EU. Naopak snahou SMOS bylo budovat pracoviště kvalitní, zajišťující plnou péči. To bylo a je trvalou zásadou aktivit SMOS – podpořit vznik pracovišť, která budou poskytovat kvalitní diagnostiku a současně také léčebnou péči. Bránili jsme se (a stále bráníme) „potulným praxím“, tedy pracovištím s migrujícími denzimetry, která náhodným příchozím měřila kostní minerální hustotu (mnohdy s pochybnou kvalitou) a pak je posílala, aby si sami vyhledali „nějakého“ lékaře, který jim

předepíše „nějaký“ lék. Návrh koncepce a struktury osteologické péče v ČR byl nejen publikován [1], ale opakovaně prosazován na všech úrovních a lze s potěšením konstatovat, že se jej podařilo uvést do praxe. Je akceptován i plátcí zdravotní péče a rozhodující většina pracovišť splňuje jeho podmínky a i u nově vznikajících pracovišť plátcí zdravotní péče vyžadují posouzení odborné způsobilosti a technického vybavení.

Již zmíněný rozvoj farmaceutického průmyslu v oblasti osteologie a nástup nových a nových léčebných přípravků a možností pochopitelně také vyžaduje racionální přístup. Snaha plátců zdravotní péče limitovat preskripční možnosti na omezenou skupinu specialistů je do jisté míry pochopitelná. Vědomí nezbytnosti pokrýt kvalitní péčí a léčbou obrovské množství nemocných (odhadovaných nejméně 600–700 000 osob v ČR) naopak vede odbornou společnost ke snaze umožnit kvalitní péči co největšímu počtu těch, kteří ji potřebují – na druhé straně odborná společnost velmi důkladně dbá na odbornou kvalitu, což ji vede k určité snaze omezit diagnostickou a léčebnou péči na kvalifikovaná pracoviště a kvalifikované odborníky. Určitým kompromisem těchto snah je limitovaný počet diagnostických pracovišť s kvalitní přístrojovou technikou a dohoda o preskripčních omezeních antiosteoporotických léků pro definované odbornosti a tedy lékařské kvalifikace. Je zřejmé, že především druhá oblast je určitým balancováním mezi snahou umožnit léčbu co největšímu počtu pacientů a „garantovat“ odbornou kvalitu. Dosavadní praxe umožňuje preskripci léků k léčbě osteoporosy – ale i ostatních metabolických chorob skeletu – kvalifikovaným internistům, revmatologům, endokrinologům, pediatriím, ortopedům a gynekologům. Je ale současně naprosto nepochybné, že jen někteří z jmenovaných odborníků se v rámci své specialisace věnují diagnostice a léčbě metabolických chorob skeletu a že mnozí z nich poskytnutých možností nikdy nevyužijí. U některých atestovaných specialistů z uvedených atestačních oborů nelze ani očekávat, že by se chtěli zabývat diagnostikou a léčbou metabolických chorob skeletu.

Mnohá léta se Společnost pro metabolická onemocnění skeletu bránila označení osteologie jako samostatného lékařského oboru – vnímáme jej jako obor, vyžadující kvalitní a široké znalosti z mnoha oborů medicíny, především interny a endokrinologie, ale i ortopedie, pediatrie, radiodiagnostiky a klinické biochemie a jistě i mnoha dalších. Proto jsme dlouhá léta neoznačovali klinickou osteologii jako obor „sui generis“. Vývoj medicíny a její organizace v České republice ale přece jen nabídl možné řešení, ke kterému SMOS výrazně přispěl.

Vyhláška č. 185/2009 ze dne 1. 7. 2009 o „oborech specializačního vzdělávání lékařů, zubních lékařů a farmaceutů a oborech certifikovaných kurzů“ nabídla možnost řešení, které naše odborná společnost plně využila. Samozřejmě neuvažujeme (protože bychom to nepovažovali za správné), že by se klinická osteologie stala samostatným „atestačním oborem“. To by byla hrubá chyba a absolventi takové spe-

cializace by nebyli dostatečně vzděláni v klinické medicíně a nemohli by praxi vykonávat na odpovídající klinické a odborné úrovni. Na druhé straně tzv. „certifikované kurzy“ nabízejí možnost podobnou té, kterou starší z nás znají jako pojem „nástavbová atestace“. Jsme přesvědčeni, že klinický osteolog musí mít ukončené kvalitní atestační vzdělávání v základním oboru. Ti z nich, kteří se budou chtít zaměřit na klinickou osteologii, se pak mohou na tuto specializaci soustředit a doplnit si specifické znalosti, potřebné pro její provozování. Po dohodě s výborem SMOS tedy Ministerstvo zdravotnictví v rámci zmíněné Vyhlášky zřídilo Certifikovaný kurz Klinická osteologie.

Náplň a specifikace „Vzdělávacího programu“ jsou nyní v závěrečné fázi přípravy. Předpokládáme, že do certifikovaného kurzu se budou moci přihlásit lékaři se specializovanou způsobilostí (atestací) v oboru vnitřního lékařství, diabetologie a endokrinologie, dětského lékařství, geriatric, gynekologie a porodnictví, klinické biochemie (za předpokladu, že tento obor bude jedním z oborů vnitřního lékařství) a ortopedie. Vzdělávání bude probíhat po dobu 12 měsíců při výkonu lékařského povolání. Lze očekávat, že většina uchazečů o absolvování certifikovaného kurzu bude pocházet z interních oborů, a budou tedy mít plně postačující klinickou erudici. Vlastní výcvik bude probíhat na akreditovaných pracovištích oboru, ať již dnešních osteologických pracovištích či Osteocentrech; značná část bude uskutečněna formou distančního vzdělávání.

Z teoretických znalostí, jejichž výuka je součástí přípravy, se předpokládá důkladná znalost fyziologie a patofyziologie kostního metabolismu a jeho změn u metabolických chorob kostí, znalost klinických projevů metabolických chorob kostí a jejich klinické diagnostiky. Nezbytná je znalost diagnostických postupů, ať již klinických, tak s využitím zobrazovacích technik či laboratorních vyšetření.

Samozřejmostí je důkladná znalost metabolismu kalcia a dalších minerálních látek ve zdraví i nemoci, znalost genetických základů metabolismu kostí, fyziologie vývoje

kostry a potenciálních poruch. Absolvent musí být detailně informován o prevenci a terapii metabolických chorob kostí, možnostech farmakologické léčby i jejích limitech, včetně základů farmakoeconomiky. Zcela nezbytné jsou znalosti diagnostiky, podstaty i terapie sekundárních příčin osteoporózy, ale i dalších metabolických chorob kostí (morbus Paget, renální osteodystrofie a další). I když značná část ročního kurzu bude probíhat distanční formou, stáže na kvalifikovaných pracovištích akreditovaných pro výuku, budou nezbytné. Tak jako v jiných oborech bude lékař v přípravě vést záznam o provedených výkonech (tzv. logbook) a specializační index, bude absolvovat všeobecnou část přípravy, ale i průběžná odborná hodnocení. Vlastní závěrečná zkouška bude mít teoretickou i praktickou část a obsahovat písemné práce.

Příprava prvních absolventů jistě bude trvat nejméně dva roky, i když kurz je jednorocní – bude potřeba akreditovat pracoviště, vypsát školící místa, absolvovat povinné stáže a plnit všechny požadavky certifikovaného kurzu – a ani kapacita školících akreditovaných pracovišť nebude zpočátku příliš vysoká. Nelze tedy předpokládat, že „ihned“ po schválení výukového programu bude v ČR řada specialistů v klinické osteologii; nepochybně však tento kurz umožní všem kvalifikovaným lékařům získat specializaci v klinické osteologii a doplnit si odbornou kvalifikaci tak, aby mohli péči o pacienty s metabolickými chorobami skeletu vykonávat na vysoké odborné úrovni.

Literatura

Palička V: Návrh koncepce osteologických center a osteologických pracovišť. *Osteol Bull* 1996,1(3):62–64.

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.
SMOS;
LF UK a Fakultní nemocnice, Osteocentrum
Hradec Králové

Prevence osteoporózy a zlomenin

J. ROSA

DC Mediscan, Praha

SOUHRN

Rosa J.: **Prevence osteoporózy a zlomenin**

Preventivní opatření uplatněná ve vhodnou dobu dokáží významně snížit riziko zlomeniny. Kritickými okamžiky pro vývoj biomechanicky kompetentního skeletu, resp. udržení kostní hmoty jsou dětský věk, perimenopauza a časná postmenopauza. Z hlediska bezprostředního ohrožení zlomeninou je uplatnění preventivních opatření nejvýznamnější u seniorů. Prevence osteoporózy a zlomenin zahrnuje udržení fyzické aktivity, dietní opatření, včetně adekvátního příjmu vápníku a vitamínu D a ve vyšším věku prevenci pádů.

Klíčová slova: prevence osteoporózy, vápník a vitamín D, fyzická aktivita, pády

SUMMARY

Rosa J.: **Prevention of osteoporosis and fractures**

Timely preventive measures can significantly decrease the risk of fractures. Critical for the development of a biomechanically competent skeleton and maintaining bone mass are childhood, perimenopause and early postmenopause. Preventive measures are most important in the elderly who are at the highest risk of fractures. Prevention of osteoporosis and fractures includes maintained physical activity, dietary measures including adequate calcium and vitamin D intake and, at an older age, prevention of falls.

Keywords: prevention of osteoporosis, calcium and vitamin D, physical activity, falls

Osteologický bulletin 2009;14(4): 149–155

Adresa: MUDr. Jan Rosa, DC Mediscan, Šustova 1930, 148 00 Praha 4, e-mail: rosaj@mediscan.cz

Došlo do redakce: 31. 8. 2009

Přijato k tisku: 21. 10. 2009

Úvod

Největší pozornost je v současné době věnována léčbě prokázané osteoporózy, především farmakologické léčbě. Z medicínského i ekonomického hlediska je minimálně stejně racionálním opatřením prevence osteoporózy. Preventivní opatření by měla být cílena do období, která jsou kritická pro normální vývoj skeletu, resp. do těch fází, v nichž může včasný zásah zabránit nebo alespoň zpomalit očekávaný pokles kostní hmoty. Předpokladem účinného použití farmakoterapie osteoporózy je úprava případného nedostatku živin stěžejních pro normální funkci kosti. Nelze pominout skutečnost, že vhodně zvolená léčba farmaky, cílená na skupiny pacientů ve vysokém riziku daného typu zlomeniny, dokáže snížit riziko zlomenin o 30–70 % ve srovnání s neléčenými pacienty. Znamená to, že i mezi pacienty s pokročilou osteoporózou, kterým se dostává účinné léčby, je výskyt zlomenin přirozeně vysoký. Protože většina osteoporotických zlomenin je následkem pádu, nedílnou součástí péče o pacienty s osteoporózou by měla být prevence zlomenin, spočívající v eliminaci identifikovaných neskeletálních rizikových faktorů fraktur.

Těhotenství, dětský věk a dospívání

V jakémkoli věku je množství a kvalita kostní hmoty výslednicí vlivů působících v intrauterinní fázi života, během růstu v dětství, dospívání a mladé dospělosti. Maximálního absolutního objemu kostní hmoty, tzv. vrcholné kostní hmo-

ty (Peak Bone Mass, PBM) dosahuje skelet zdravých žen i mužů několik let po uzavření epifyzárních štěrbin. Negativní faktory z vnějšího i vnitřního prostředí se v období růstu promítají zvláště citlivě a mohou zřetelně ovlivnit, zda dojde k dosažení geneticky naprogramované PBM. Už v průběhu intrauterinního vývoje dochází k programování rizika zlomeniny v pozdní dospělosti. Mezi faktory uplatňující se v **těhotenství** patří především dieta, která by mimo jiné měla obsahovat dostatek vápníku a vitamínu D. Deficit těchto živin negativně ovlivňuje transplacentární transfer vápníku [1]. Potřeby plodu je nezbytné zohlednit při kalkulaci denního příjmu vápníku a to i přesto, že na konci gravidity se absorpční frakce vápníku ve střevě zdvojnásobuje.

Z hlediska matky může být významným obdobím **laktace**. Absolutní množství vápníku obsažené v denní produkci mateřského mléka je zpravidla 280–400 mg denně, ale byly popsány i ztráty vápníku laktací dosahující až 1 000 mg denně. Zdá se, že uvolňování vápníku ze skeletálních rezerv pro tvorbu mateřského mléka se odehrává nezávisle na klasické regulaci parathormonem a vitamínem D, a tudíž není dietním příjmem příliš ovlivnitelné [2]. Pokles BMD v laktaci je tak do určité míry fyziologický a zpravidla reverzibilní. U malé části mladých žen, disponovaných nejspíše nízkou hodnotou vrcholné kostní hmoty, však může dojít v poporodním období (typicky při zvedání novorozence) k vzniku obratlové komprese, nežrádka i vícečetné. Tento bolestivý

stav představuje významné omezení matky v péči o dítě a zásadní zdravotní riziko v budoucnosti. Anamnéza osteoporózy a/nebo osteoporotických zlomenin u matky by měla být důvodem k důslednému dodržování adekvátních dietních opatření v těhotenství a změně režimu po porodu.

Množství kostní hmoty získané v **dětství** je významným rizikovým faktorem zlomenin v pozdějším životě. Pravidelná fyzická aktivita v dětském věku a adekvátní příjem vápníku a vitamínu D umožní dosažení geneticky naprogramované vrcholné kostní hmoty [3]. Většinový životní styl dětí a dospívajících charakterizovaný klesající fyzickou aktivitou, nízkým příjmem mléčných výrobků, nedostatečnou expozicí UV záření a potravou s vysokým obsahem kuchyňské soli a fosfátů (nápoje na bázi koly) vytváří podhoubí pro významný nárůst výskytu zlomenin v pozdějším věku [4].

Perimenopauza a časná postmenopauza

Ztráta ochranného vlivu estrogenů na kost vede k akcelerovanému úbytku kostní hmoty doprovázenému zvýšenou úrovní kostní remodelace [5], která představuje nezávislý rizikový faktor zlomenin. Proto už první dekáda po přechodu je spojena s vzestupem výskytu typických osteoporotických zlomenin – fraktur obratlových těl a distálního předloktí. Perimenopauza je obdobím ideálním k zahájení účinné prevence osteoporózy, včetně farmakoterapie. Týká se to pacientek s rizikovými faktory a u žen s předčasnou menopauzou (zhruba do 45. roku věku). Plošný screening stavu kostní hmoty není v tomto období doporučován. Bohužel, řada pacientek, které by profitovaly z preventivních opatření, se k vyšetření dostávají s několikaletým zpožděním, kdy běžnými postupy nelze ztracenou kostní hmotu nahradit a narušenou architekturu reparovat. Úloha praktického lékaře a gynekologa spočívá v identifikaci pacientek, které by předpokládaný pokles kostní hmoty v časně postmenopauze

vystavil riziku rychlého rozvoje osteoporózy a zlomenin. Při interpretaci denzitometrických nálezů u žen do 50 let věku je preferováno Z skóre (nikoli T skóre), přičemž hodnoty Z skóre nižší než $-2,0$ znamenají snížení pod hodnoty očekávané pro daný věk. U žen v perimenopauze je možno použít diagnostických kritérií osteoporózy dle WHO (tj. T skóre vyšší než $-2,5$ a zároveň nižší než $-1,0$ odpovídá pásnu osteopenie). U takto indikovaných pacientek (samozřejmě s přihlédnutím k eventuální přítomnosti dalších rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin) lze aplikovat léky indikované mimo jiné k prevenci osteoporózy, tj. estrogeny, tibolon a raloxifen.

Senium

Věk patří mezi nejvýznamnější nezávislé rizikové faktory zlomenin [6]. Nepochybně se podílí progredující útlum funkce kostních buněk zodpovědných za novotvorbu kostní hmoty (osteoblasty). Deficit některých živin (především vitamínu D) a snižující se absorpční schopnost střeva pro vápník vedou k rozvoji sekundární hyperparatyreózy. Sekundární hyperparatyreóza lze považovat za jednoznačný etiopatogenetický faktor osteoporotické zlomeniny proximálního femuru [7,8]. Sklon k pádům představuje další nezávislý rizikový faktor zlomenin.

Výživa

Vápník a vitamín D

Hladina plazmatického kalcia je udržována v poměrně úzkém rozmezí. Vliv podávání vápníku na kost je má „prahový“ charakter. Nedostatečný příjem vápníku má na skelet negativní vliv, ale suplementace nad úroveň prahové hodnoty (odlišné pro různé věkové kategorie) efekt podávání vápníku nezvyšuje [9]. Protrahovaný deficit vápníku a vitamínu D, resp. jeho aktivních metabolitů stimuluje uvolňování parathormonu (PTH). Kontinuální hypersekrece PTH (sekundární hyperparatyreóza) zvyšuje kostní resorpci bez adekvátního vzestupu kostní novotvorby. Jde o zpětnovazební reakci organismu směřující k udržení stabilní hladiny sérového kalcia, která je z krátkodobého hlediska pro fungování organismu zásadní, kdy skelet je využit jako rezervoár vápníku.

Obsah vápníku v dietě postmenopauzálních žen a seniorů se z řady důvodů snižuje (dyspepsie po mléčných výrobcích, neadekvátní diety snižující hladinu sérového cholesterolu, snížená acidita žaludku atp.). Dieta postmenopauzálních žen bez započítání mléčných výrobků obsahuje v našich podmínkách v průměru 450 mg vápníku denně a dosažení doporučené denní dávky vápníku u postmenopauzálních žen neužívajících HRT a všech osob nad 65 let věku (*tabulka 1*) je tak velice obtížné. Celkový obsah vápníku v dietě seniorů ve Střední Evropě nedosahuje u 50 % ani 800 mg denně. K tomu je nutno připočítat skutečnost, že absorpční kapacita střeva pro vápník se s narůstajícím věkem snižuje.

Vliv suplementace vápníkem. U žen v relativně časně postmenopauze suplementace vápníkem dokáže zpomalit úbytek BMD, který je pro toto období charakteristický. Obdobný efekt lze očekávat u seniorů s nízkým dietním pří-

Tabulka 1

Doporučené denní dávky vápníku
(National Institute of Health, 1994)

Dospívající	1 200–1 500 mg
Dospělí do 65 let věku	1 000 mg
Postmenopauzální ženy neužívající estrogeny	1 500 mg
Dospělí > 65 let	1 500 mg

Tabulka 2

Průměrný obsah vápníku v mléčných výrobcích

Eidam, Gouda, Ementál, Parmezán	900–1 200 mg/100 g
Niva, Čedar	600–800 mg/100 g
Camembert, měkké sýry	400–500 mg/100 g
Cottage, Brie, kozí sýr, tavené sýry	100–200 mg/100 g
Mléko	100 mg/100 ml
Jogurt	100 mg/100 ml

jmem vápníku. Suplementace vápníkem sama o sobě vede u postmenopauzálních žen zřejmě k mírné redukci rizika zlomenin obratlových těl a dlouhodobá data svědčí pro ochranný vliv vyššího dietního příjmu vápníku před zlomeninami proximálního femuru u starších lidí [10]. Kombinovaná suplementace vápníkem 1 200 mg denně a fyziologickou dávkou vitamínu D významně snižuje u seniorů starších 65 let výskyt nevertebrálních zlomenin včetně zlomeniny proximálního femuru [11,12].

V klinické praxi je, bez ohledu na věk, vhodné odhadnout dietní příjem vápníku a porovnat jej s doporučeným denním příjmem. Zjištěný deficit vápníku je ideální upravit zvýšeným příjmem potravy. Je praktické alespoň přibližně znát obsah vápníku v potravinách. Např. obsah vápníku v sýrech se liší až desetinásobně podle procesu výroby. Nízkotučné mléčné výrobky obsahují stejné množství vápníku jako výrobky plnotučné. Vhodným zdrojem vápníku mohou být případně i některé balené vody (obsah vápníku až 600 mg/l) a je doloženo, že ve srovnání s kyselkami zásadité minerální vody bohaté na bikarbonát vedou k poklesu kostní resorpce i sérového parathormonu [13] (tabulka 2).

Suplementace vitamínem D. Přirozený vitamín D je z endokrinologického hlediska prohormonem, který k dosažení plné biologické účinnosti vyžaduje metabolizaci v organizmu. Nedostatečná saturace vitamínem D je spojena s nestabilitou stoje i chůze a vyšším rizikem pádů [14]. Suplementace vitamínem D vede k zlepšení rovnováhy, resp. snížení pravděpodobnosti pádu o více než 20 % [15]. Vyjádřený deficit (rachitis v dětství, osteomalacie v dospělosti) je vzácný, ale nedostatečná saturace (vitamin D insufficiency) je naopak velice hojným jevem. Odhad dietního příjmu vitamínu D je obtížný. Denní příjem 15 µg (600 IU) vitamínu D3 je nezbytný k dosažení průměrných hladin 25(OH)D 50 nmol/l. Podle posledních názorů by cílovou hladinou 25(OH)D mělo být dosažení 75–80 nmol/l. K tomu je v průměru nezbytná denní dávka vitamínu D3 20–25 µg (800–1 000 IU) [16]. Toto přehodnocení dolních limitů dostatečné saturace vitamínem D má dva podstatné klinické důsledky: nedostatečná saturace vitamínem D je ve srovnání s původními představami podstatně častějším jevem. Je pravděpodobné, že suplementace vitamínem D může zabránit vzniku velkého počtu zlomenin, především u seniorů. Proto je doporučeno provádět suplementaci v rizikových skupinách: u seniorů, rezidentů pečovatelských domů a osob s nízkou expozicí slunečnímu záření. Jedná se o opatření levné a v uvedených dávkách zcela bezpečné.

Význam aplikace vitamínu D u osob relativně mladších není definitivně dořešen. Životní styl euroamerické civilizace však přispívá šíření nedostatečné saturace vitamínem D i do mladších věkových skupin a některé novější práce ukazují její vysokou prevalenci u osob produktivního věku.

Další výživová opatření

Vedle vápníku a vitamínu D mohou metabolismus kosti ovlivnit i další složky potravy. Dostatek informací je k dispozici o vlivu sodíku, bílkovin, vitamínu K, kofeinu a vlákniny. Vláknina a kofein snižují absorpci vápníku ve střevě. Jejich vliv je relativně malý a může nabýt významu jen u jedinců s nízkým dietním přísunem vápníku.

Role bílkovin v dietě je ambivalentní. Starší jedinci s velmi nízkým dietním příjmem bílkovin ztrácejí více kostní hmoty a jsou ve zvýšeném riziku zlomenin, především zlomeniny proximálního femuru. U těchto pacientů mohou být mléčné výrobky vedle vápníku i výhodným zdrojem bílkovin. Dieta bohatá na živočišné bílkoviny, která je v naší populaci běžná, zvyšuje odpad vápníku do moči [17].

Vysoký příjem chloridu sodného také zvyšuje kalciiurii. Je tedy žádoucí udržovat příjem kuchyňské soli a živočišných bílkovin na rozumné úrovni. Při takové dietě se může dietní příjem vápníku do 1 000 mg denně jevit jako zcela postačující. Naopak slaná dieta bohatá na živočišné bílkoviny může posunout denní potřebu vápníku až k 2 000 mg.

Vitamín K se podílí na gamakarboxylaci osteokalcinu a jeho nedostatečný příjem je spojen s vyšším výskytem zlomenin proximálního femuru [18]. Aplikace vitamínu K2 dokáže zpomalit úbytek kostní hmoty u postmenopauzálních žen. I když souhrn výživových faktorů a aspektů životního stylu není uzavřen, je racionální pacientům doporučovat vyváženou a pestrou dietu, nekuřáctví a nanejvýš mírné požívání alkoholu.

Fytoestrogeny

Fytoestrogeny představují skupinu látek rostlinného původu, jejichž struktura je podobná struktuře 17β-estradiolu, a které mohou na kost vykazovat účinky podobné estrogeneru. Nejprostudovanější skupinu fytoestrogenů představují izoflavony, především genistein a daidzein. Ty jsou v nejvyšších koncentracích obsaženy v sójových bobech a červeném jeteli. Vliv fytoestrogenů na zmírnění lehčích forem klimakterického syndromu dokládá řada epidemiologických studií provedených u japonských žen, které mají v dietě tradičně vysoký obsah sojových produktů. Potravní doplňky obsahující výtažky ze sóji a červeného jetele jsou v posled-

Tabulka 3
Rizikové faktory pádu a jejich relativní význam
v klinických studiích

Rizikový faktor	Relativní riziko
Ženské pohlaví	1,9–2,2
≥ 1 pád v předchozím roce	2,6–3,5
Strach z pádu	2,2
Slabost svalů dolních končetin	1,6–3,8
Neschopnost povstat ze židle	2,5–4,8
Poruchy rovnováhy a chůze	1,9–5,3
Artropatie	2,7
Vertigo	1,8–2,3
Užívání sedativ	28
Kognitivní porucha	1,7–5,0
Inkontinence moči	1,6–2,8
Parkinsonova choroba	9,5
Stav po cévní mozkové příhodě	1,8–3,4

ních letech prezentovány jako alternativa ke klasické hormonální substituci v postmenopauze. Jejich popularitě přispívá příklon západní civilizace k tzv. přírodní medicíně i medializované, ne zcela korektní, interpretace výsledků klinických studií s klasickou HRT (např. Women's Health Initiative, WHI).

Skutečností však je, že mezi ženami, které se dostávají k densitometrickému vyšetření a mají aktivní zájem o svůj zdravotní stav, je vysoký podíl těch, které aktuálně fytoestrogeny užívají nebo jejich užívání zvažují. Zhodnocení reálného přínosu fytoestrogenů na kost komplikuje skutečnost, že definovaný obsah konkrétních látek je u dostupných fytoestrogenů vzácností a kontrolované studie u postmenopauzálních žen jsou výjimkou.

Dostupná data naznačují příznivý vliv fytoestrogenů na kost (pozastavení poklesů BMD, vzestup produktu osteoblastů a markeru kostní novotvorby osteokalcinu); nicméně pocházejí z malého počtu studií, zpravidla krátkého trvání, provedených pravidelně na malém vzorku pacientek [19]. Možný podíl fytoestrogenů na snížení rizika zlomenin u žen s nízkým množstvím kostní hmoty nebyl studován vůbec. Příznivé ovlivnění klimakterického syndromu může vést k zanedbání dalších nežádoucích důsledků deprivace estrogenů.

Fyzická aktivita

Průřezové i prospektivní studie dokazují, že fyzická aktivita je spojena s vyšším množstvím kostní hmoty. Definování přesného typu, intenzity a trvání fyzické aktivity postačující k uchování kostní hmoty postmenopauzálních žen je obtížné – studie se navzájem liší sledovanou populací, povahou fyzické aktivity, trváním tréninkových programů i metodami stanovujícími kostní hmotu.

I tak však publikovaná data umožňují postulovat některá základní pravidla platná v klinické praxi.

Fyzická činnost zahrnující zatěžování skeletu a krátká opakovaná zátěž (běhy, skoky, aerobní cvičení) prokazatel-

ně zpomaluje úbytek kostní hmoty páteře i proximálního femuru. Jako dostačující se jeví hodinová aktivita prováděná 3x týdně [20].

Odpověď je nejvíce vyjádřena na místech skeletu exponovaných mechanickému zatěžování, což upřednostňuje dynamická cvičení prováděná proti odporu. Posilování musculus iliopsoas (denně 60 opakovaných flexí v kyčelním kloubu s pětikilogramovou zátěží v oblasti kolene) prokazatelně snižuje úbytek kostní hmoty bederní páteře. Obdobné výsledky poskytlo i posilovací cvičení v oblasti předloktí a proximálního konce kosti stehenní. Efekty krátkodobých programů zpravidla trvají pouze po dobu, kdy jsou prováděny. Dvouletý progresivní trénink cflený na posílení svalstva zad měl však ve srovnání s kontrolami za následek téměř 3x nižší výskyt zlomenin obratlových těl hodnocený po dalších osmi letech po ukončení cvičení [21]. Posilování erektoru trupu snižuje riziko zlomenin obratlových těl [22].

Je samozřejmě nezbytné nastavit program cvičení individuálním schopnostem a možnostem pacienta. Pro většinu žen je ideální aktivitou chůze. Chůze trvající 45–60 minut 3x týdně je spojena se zpomalením úbytku kostní hmoty bederní páteře a krčku femuru. Rychlost chůze je přímo úměrná efektu. Určitý efekt má i soustavné praktikování Tai-Chi. Naopak používání vibračních desek dostupných v některých zemích zřejmě nemá příznivý vliv.

Vedle přímého efektu na kost má pravidelné cvičení nepochybnitelný vliv na udržení svalové síly a rovnováhy, což snižuje riziko pádů.

Součástí péče o pacienty s prokázanou osteoporózou je pochopitelně i poradenství týkající se nevhodných činností a pohybů. Z fyzické aktivity by měly být vynechány skoky, dopady z výšky a všechny činnosti hrožící pádem. Práce na podlaze či zemi je vhodné provádět vsedě, ve dřepu či vkleče, nikoli s flektovanou páteří. Pacienti by pokud možno neměli zdvihát těžké předměty, vč. nákupních tašek. Z hlediska biomechaniky páteře je nejnebezpečnější činností zvedání předmětů při současně flexi a rotaci páteře.

Pády a jejich prevence

30 % jedinců starších 65 let, resp. 50 % starších 80 let upadne alespoň 1x za rok. Ještě vyšší je výskyt pádů u hospitalizovaných pacientů a obyvatelů pečovatelských domů. 5–6 % pádů má za následek zlomeninu, především proximálního femuru (1–2 % pádů), distálního předloktí a proximálního humeru. 90 % všech zlomenin proximálního femuru je následkem pádu. Je logické, aby prevence pádů byla nedílnou součástí péče o starší pacienty s osteoporózou.

Rizikové faktory pádů

Pád je multifaktoriálně podmíněný děj vyplývající z komplexní interakce jedince, jeho aktivity a prostředí.

Faktory vedoucí k pádům lze rozdělit na faktory prostředí (terén, překážky) a faktory vztahované k pacientovi (např. svalová síla, rovnováha).

Pády mladých jedinců jsou obvykle způsobeny faktory prostředí (např. pád na zledovatělé cestě). S pokračujícím věkem je obtížné odlišit, zda se na pádu více podílelo prostředí či stav pacienta a u velmi starých jedinců jednoznačně převažují pády v důsledku narušených fyzických funkcí pacienta (např. pád při pokusu vstát ze židle).

Tabulka 4

Srovnání vlivu rizikových faktorů pádu a poklesu BMD na riziko zlomeniny proximálního femuru (studie EPIDOS, postmenopauzální ženy, n = 7 323)

	Relativní riziko (95% CI)
Malý obvod bérce	1,2 (0,8–1,7)
Snížená rychlost chůze	1,3 (1,1–1,6)
Neschopnost tandemové chůze	1,2 (1,0–1,5)
Snížená zraková ostrost	
5–7/10	1,6 (1,0–2,6)
3–4/10	1,9 (1,1–3,1)
≥ 2/10	2,0 (1,1–3,7)
Pokles BMD krčku femuru o 1 SD	1,8 (1,5–2,2)

BMD = denzita kostního minerálu; SD = směrodatná odchylka; 95% CI = 95% interval spolehlivosti

Rizikové faktory prostředí. K více než 70 % pádů dochází doma, nejčastěji v ložnici, koupelně a na schodech. Některé z širokého spektra faktorů prostředí se podílejí na 30–50 % pádů: nevhodný oděv či obuv, nerovnosti terénu, překážky v domácím prostředí. Kluzké podlahy s nezajištěnými koberci, vany či sprchové kouty nevybavené protiskluzovými podložkami a madly, nezajištěné koberce, nedostatečné osvětlení, police mimo snadný dosah, nepřiměřeně vysoké či nízké židle a lůžka.

Medikace. Nejčastěji zmiňovanými léky ve spojitosti s pády jsou hypnotika, anxiolytika, antidepressiva a antipsychotika. V některých analýzách bývají řazeny k nejvýznamnějším rizikovým faktorům pádů. Psychotropní látky s dlouhým poločasem zvyšují riziko zlomeniny proximálního femuru. Léčbu hypertenze, především preparáty s centrálním účinkem a diuretika, je u starých jedinců v riziku zlomenin pečlivě volit. Problematika však není úplně jednoznačná. Např. nízká dávka hydrochlorothiazidu (okolo 10 mg denně) může mít prostřednictvím snížení kalcie i příznivý vliv, včetně popisovaného snížení rizika zlomeniny proximálního femuru [23].

Rizikové faktory pacienta

Sklon k pádům má komplexní příčiny. Může mezi ně patřit narušení funkce zraku, vestibulárního aparátu, neurologické, vaskulární, osteoartikulární a svalové poruchy. Především u seniorů se setkáváme s různými kombinacemi uvedených rizikových faktorů pádu. Presynkopální stavy a synkopy se mohou vyskytnout na podkladě posturální hypotenze, vazovagální reakce nebo náhlé poruchy srdečního rytmu.

Mezi četné neurologické příčiny pádů patří Parkinsonova choroba, neurologická rezidua po cévních mozkových příhodách, mozečkový syndrom, periferní neuropatie, Alzheimerova choroba a další formy demence. K pádům mohou vést vestibulární dysfunkce, snížená zraková ostrost a poruchy akomodace. Řada muskuloskeletálních chorob může být příčinou pádu prostřednictvím zhoršené rovnováhy a nestabilní chůze. Jde o osteoartrózu nosných kloubů dolních končetin, deformity nohou, poruchy statiky a dynamiky páteře. Svalová slabost, především dolních končetin, může být v některých případech klíčovým faktorem. Řada studií identifikovala rizikové faktory (tabulka 3), ale ne všechny práce se shodují na tom, zda relativně závažnější je porucha kognitivních funkcí (včetně užívání sedativ) nebo motorické poruchy (svalová slabost dolních končetin, špatná rovnováha, poruchy chůze, neschopnost vertikalizace bez opory apod.). Význam posturální hypotenze bývá všeobecně hodnocen jako mírný.

Vliv rizikových faktorů pádů na riziko zlomenin. Křehká kost je etiologickým předpokladem osteoporotické zlomeniny, ale vlastním patogenetickým dějem vedoucím ke zlomenině je pád. Výjimkou jsou pouze zlomeniny obratlových těl. Spíše než samotná identifikace rizikových faktorů pádů je pro klinickou praxi přínosnější nalezení významnosti rizikových faktorů pádů přímo ve vztahu k pravděpodobnosti zlomeniny. V této souvislosti je nejčastěji jako nejvýznamnější zmiňována anamnéza zlomeniny v předchozím roce.

U starých pacientů pak i parkinsonismus, dlouhodobé užívání barbiturátů, anamnéza cévní mozkové příhody, snížená zraková ostrost. Výsledky studie EPIDOS potvrdily, že rizikové faktory pádu se na vzniku zlomeniny proximálního femuru podílejí ve stejné míře jako nízké množství kostní hmoty (tabulka 4).

Identifikace pacientů náchylných k pádu. Polymorbidita, anamnéza nedávných opakovaných pádů, pokročilá porucha chůze jsou jasnými rizikovými faktory pádu. Použití validizovaných nástrojů hodnotících riziko zlomenin je pro běžnou praxi zpravidla příliš zdlouhavé. Součástí anamnézy a klinického vyšetření by mělo být zhodnocení rizikových faktorů. Jde o identifikaci neurologických poruch (např. stavy po cévních mozkových příhodách, parkinsonismus, poruchy koordinace, neuropatie), onemocnění pohybového aparátu (zánětlivé arropatie, osteoartróza nosných kloubů, hyperkyfóza hrudní páteře), demence, špatného vizu, srdečních onemocnění (poruchy rytmu a posturální hypotenze), polakisurie, užívání antihypertenziv, diuretik, antidepressiv, antipsychotik, hypnotik, anxiolytik, polypragmatie. Rychlou orientaci může přinést tzv. „get up and go“ test (tabulka 5). Nedostatek tohoto testu tkví v relativně široké zóně neurčitosti výsledků. Nejrychlejším a nejjednodušším způsobem je zhodnocení rovnováhy ve stoji na jedné dolní končetině. Neschopnost stát bez opory po dobu alespoň 5 sekund indikuje zvýšené riziko pádu.

Prevence pádů v klinické praxi. Prevence pádů předpokládá identifikaci a korekci rizikových faktorů u konkrétního pacienta. Výsledkem může být pouhá konzultace, ale i multidisciplinární péče. Pacienti s osteoporózou v celkově dobrém zdravotním stavu by měli dostat informaci o tom, jak ovlivnit rizikové faktory pádu v domácím prostředí: zajištění dostatečného osvětlení, pevnou fixací koberců k podlaze bez volných okrajů, používání protiskluzových podložek ve vaně či sprchovém koutu, židli přiměřených výšce postavy a polic v pohodlném dosahu. Často jde o jedince s aktivním způsobem života. Informaci o potenciálně nebezpečných aktivitách je tedy nuno podat tak, aby si pacienti udrželi vysoký standard fyzické aktivity. Chůze

Tabulka 5
„Get up & go test“

Vybavení: židle s opěradly, vzdálenost 3 m vyznačená na podlaze

Pacient sedící na židli, k chůzi může užívat běžně používané podpůrné pomůcky.

Povel: „Povstaňte ze židle, dojděte ke značce, otočte se, vraťte se stejnou cestou a posaďte se na židli. Budu měřit čas potřebný ke splnění tohoto úkolu.“

Interpretace:

- ≤ 10 s: hybnost pravděpodobně nepostižena
- 11–29 s: interpretace možná jen v kombinaci s dalšími parametry
- ≥ 30 s: snížená mobilita a zvýšené riziko pádu

1,5 km třikrát týdně významně snižuje riziko zlomeniny proximálního femuru.

Širší preventivní strategie, zahrnující případně i multidisciplinární přístup, je vhodná u starých polymorbidních pacientů, zvláště u těch, kteří již prodělali osteoporotickou zlomeninu. Podrobná anamnéza a fyzikální vyšetření by měly odhalit individuální rizikové faktory. Je-li to možné, měla by být intenzifikována léčba chorob predisponujících k pádu (parkinsonismus nebo osteoartróza nosných kloubů dolních končetin). Měla by být pečlivě uvážena nezbytnost užívání léků ovlivňujících bdělost a působící posturální hypotenzi. Pozornost by měla být věnována péči o správnou obuv, event. konzultovat podologa. Zvláště u těchto pacientů je nezbytné eliminovat rizikové faktory domácího prostředí. I u těchto pacientů lze aplikovat programy cvičení zaměřené na posilování svalů dolních končetin, podporu rovnováhy a ohebnosti. Některé z nich prokazatelně snižují riziko zlomenin [24].

Protektory kyčle (Hip Protectors)

Protektory kyčle jsou vyráběny a používány s cílem snížit pravděpodobnost zlomeniny proximálního femuru v případě pádu na bok. Jde o speciálně tvarované polštáře obsahující polypropylenovou skořepinu, která rozvádí kinetickou energii pádu do okolních měkkých tkání, resp. tuto energii absorbuje. Jsou upevňovány na oblast velkého trochanteru. Novější typy jsou integrovány do spodního prádla.

Počáteční studie naznačovaly významné snížení výskytu zlomenin proximálního femuru při užívání těchto pomůcek, novější práce tyto efekty zpochybnily [25]. Příčinou může být problematická spolupráce starých pacientů a neochota tyto pomůcky aplikovat. Protektory kyčle mohou být účinné pouze při správném umístění a jejich nepřetržitém užívání – ve dne i v noci.

V některých zemích jsou protektory kyčle u rezidentů pečovatelských domů starších 70 let hrazeny ze zdravotního pojištění.

Farmakoterapie

Cílem léčby prokázané osteoporózy je prevence zlomenin. V současné době jsou v klinické praxi běžně užívány preparáty, které dokáží zabránit progresi osteoporózy a snížit riziko zlomenin (tzv. anti-resorpční nebo antikatabolické či anti-modelační léky). V omezené míře, pro pacienty s nejtěžšími formami osteoporózy, jsou k dispozici i osteoanabolické léky, který brání vzniku zlomenin prostřednictvím vzestupu reálného objemu kostní hmoty a zlepšení její struktury.

Je samozřejmé, že i u pacientů s prokázanou osteoporózou se efekt farmakoterapie může rozvinout pouze při současném uplatnění režimových opatření směřujících k lepší kondici skeletu a ke snížení rizika pádů.

U jedinců v riziku rozvoje osteoporózy (pacienti s osteopenií) lze u uplatnit farmakoterapeutické postupy obdobně těm, užívaným pro terapii osteoporózy. Užití těchto preparátů je v takové situaci ovšem limitováno indikačním omezením, skutečností, že ne všechny preparáty byly u osteopenických pacientů úspěšně zkoušeny a především tím, že i prokazatelně účinné preparáty nejsou u těchto pacientů zdravotními pojišťovnami hrazeny.

Prakticky u všech preparátů indikovaných k léčbě osteoporózy byl prokázán příznivý vliv na náhradní kritéria účinnosti (BMD, případně markery kostní remodelace) i u pacientů s nízkým množstvím kostní hmoty, resp. osteopenií. Z velké studie s kombinovanou hormonální substitucí (HERS) vyplývá účinnost estrogenů v prevenci osteoporotických zlomenin v populaci postmenopauzálních žen, které nebyly zařazovány na základě přítomnosti osteoporózy [26]. Riziko zlomenin obratlových těl snižuje u pacientek s osteopenií aplikace raloxifenu [27] a stronciumranelátu [28].

Závěr

Výběr nefarmakologických postupů prevence osteoporózy a osteoporotických zlomenin by měl být postaven na zhodnocení řady individuálních faktorů pacienta, vč. věku, anamnézy zlomenin, fyzických schopností a hloubky poklesu kostní hmoty zjištěného denzitometrickým vyšetřením.

U žen v časně postmenopauze v dobrém celkovém zdravotním stavu v relativně nízkém riziku zlomeniny je na místě nastavit optimální příjem vápníku a navrhnout dlouhodobý program fyzické aktivity. Fyzická aktivita napomáhá dobré svalové funkci dloních končetin a snižuje riziko pádu. U starších pacientů a seniorů je hlavním cílem prevence zlomeniny proximálního femuru. Vedle farmakoterapie je to v ideálním případě multidisciplinárně postavený program zahrnující vedle úpravy příjmu vápníku a vitamínu D i opatření směřující ke snížení rizika pádu. Protektory kyčle u pacientů, kteří často padají, se v našich podmínkách nevžily.

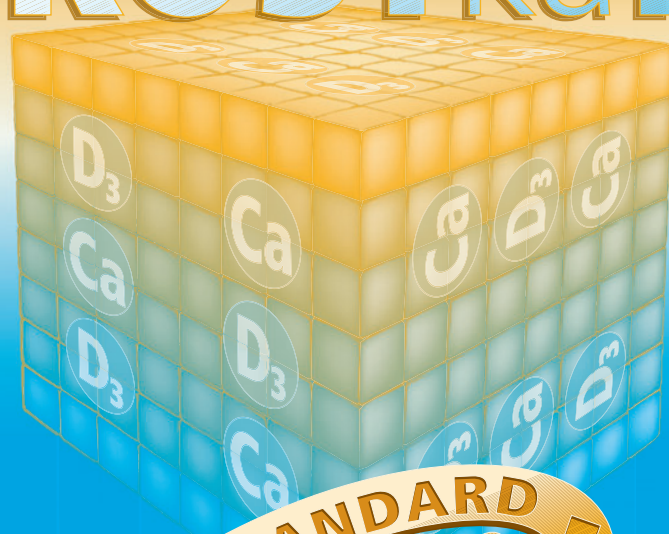
Samozřejmostí by měla být informovanost a proškolení pacienta směřující k odstranění potenciálně nebezpečných aktivit.

Literatura:

1. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocr Rev* 1997;18:832–872.
2. Dobnig H, Kainer F, Stepan V et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide levels after human gestation: Relationship to changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3699–3707.
3. Bailey D, McKay HA, Mirwald RO, Rocker PRE, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children. The University of Saskatchewan Bone Mineral Accrual Study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1672–1679.
4. Ma D, Jones G. Television, Computer, and Video Viewing; Physical Activity; and Upper Limb Fracture Risk in Children: A Population-Based Case Control Study. *J Bone Miner Res* 2003;18:1970–1977.
5. Štěpán J, Pospíchal J, Schreiber V et al. The application of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to assess changes in bone resorption in response to artificial menopause and its treatment with estrogen or norethisterone. *Calcif Tissue Int* 1989;45:273–280.
6. Melton LJ III. Epidemiology of hip fractures: implications of the exponential increase with age. *Bone* 1996; 18(Suppl 3):121S–25S.
7. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA*. 1999;281:1505–1511.
8. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504–511.
9. Dawson-Hughes B. Osteoporosis treatment and the calcium requirement. *Am J Clin Nutr* 1998;67:5–6.
10. Sahni S, Hannan MT, Gagnon D. Protective effect of total and supplemental vitamin C intake on the risk of hip fracture a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporosis International* 2009; v tisku
11. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670–676.
12. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials 2005;293:2257–2264.

13. Wynn E, Krieg M-A, Aeschlimann J-M, Burckhardt P. Alkaline mineral water lowers bone resorption even in calcium sufficiency: Alkaline mineral water and bone metabolism. *Bone* 2009;44:120–124.
14. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009;20:315–322.
15. Bischoff-Ferrari H-A, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on Falls. A Meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999–2006.
16. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713–716.
17. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women. The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:2504–2512.
18. McKeown NM, Jacques PF, Gundberg CM et al. Dietary and nondietary determinants of vitamin K biochemical measures in men and women. *J Nutr* 2002;132:1329–1334.
19. Xu M, Qi C, Deng B, Mo CW. Phytotherapy versus hormonal therapy for postmenopausal bone loss: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2009;20:519–526.
20. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int* 2006;17:20–28.
21. Sinaki M, Itoi E, Wagner HW et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: A prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002;30:836–841.
22. Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2003;14:773–779.
23. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Reduced Fracture Risk in Users of Thiazide Diuretics. *Calcif Tissue Int* 2005;76:167–175.
24. Woolf AD, Åkesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003;327:89–95.
25. Sawka AM, Boulos P, Beattie K. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005;16:1461–1474.
26. Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med* 2001;110:442–450.
27. Kanis JA, Johnell O, Black DM et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003;33:293–300.
28. Seeman E, Devogelaer J-P, Lorenc R et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008;23:433–438.

POCTIVÁ KOSTka!



ZLATÝ STANDARD
1000/880
V LÉČBĚ OSTEOPORÓZY

Kombi-Kalz®
1000/880

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU KOMBI-KALZ® 1000/880

KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ: 1 sáček (8 g) obsahuje: Caclii carbonas 2500 mg (což odpovídá 1000 mg vápníku), Colecalciferolum (vitamin D₃) 880 I. U.

Terapeutická indikace: Úprava deficiencie vápníku a vitamínu D u pacientů, trpících nedostatkem vápníku. Suplementace vápníku a vitamínu D v průběhu léčby osteoporózy.

Dávkování a způsob podání: Dospělí, mladiství: 1x denně obsah 1 sáčku na lačno. Obsah sáčku rozpustit ve sklenici vody a ihned vypít.

Kontraindikace: Přípravek se nesmí užívat při přecitlivělosti vůči některé ze složek přípravku, při renální insuficienci, ledvinných konkrementech obsahujících vápník, nefrokalcinóze, hyperkalcémii, hyperkalcérii, primární hyperparatyreóze, difuzním plazmocytomem, kostních metastázách, v období akutního vzplanutí osteoporózy zapříčiněné nucenou nehybností (imobilizační osteoporózy), při sarkodióze.

Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití: Při dlouhodobém užívání je vhodné kontrolovat vylučování vápníku močí. Současné užívání glukokortikoidů může snižovat účinek vitamínu D. Jsou možné interakce s jinými léčivými přípravky – viz SPC.

Těhotenství a kojení: Přípravek nesmí být užíván v těhotenství a v období kojení.

Nežádoucí účinky: Hyperkalcémie a vzácně hyperkalcémie.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: MEDA Pharma GmbH, Vídeň, Rakousko.
REGISTRAČNÍ ČÍSLO: 39/252/00-C **DATUM REVIZE TEXTU:** 29. 3. 2006

Přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

MEDA MEDA Pharma, s.r.o. www.medapharma.cz
100 10 Praha 10, Kodaňská 1441/46, praha@medapharma.cz

PARTNER ČNEFO – ČESKÉHO NÁRODNÍHO FÓRA PROTI OSTEOPORÓZE

Vliv ezetimibu na kostní metabolismus u potkanů

I. GRADOŠOVÁ¹, K. JOSEFOVÁ¹, H. ŽIVNÁ², P. ŽIVNÝ¹, V. PALIČKA¹

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF a FN UK Hradec Králové

²Vivárium a Radioizotopové laboratoře, LF UK Hradec Králové

SOUHRN

Gradošová I., Josefová K., Živná H., Živný P., Palička V.: **Vliv ezetimibu na kostní metabolismus u potkanů**

Cíl práce: Sledovali jsme vliv ezetimibu na kostní metabolismus u zdravých samců potkanů kmene Wistar.

Materiál a metody: Dospělí potkani (240 ± 10 g BW) byli rozděleni do 2 skupin po 8 zvířatech. Jednou denně žaludeční sondou po dobu 8 týdnů byla podávána 1. kontrolní skupině (KON) *aqua pro inj.* (0,2 ml/100 g BW) a 2. skupině byl podáván ezetimib (EZE) (0,1 mg v 0,2 ml *aqua pro inj.*/100 g BW). Vyšetřovali jsme v séru ukazatele kostního obratu: C-terminální telopeptid kolagenu I (ICTP), osteocalcin (OC), kostní formu izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP) a N-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP) pomocí metody ELISA. Dále jsme hodnotili hustotu kostního minerálu pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie (DXA).

Výsledky: Po 8 týdnech došlo u skupiny EZE k mírnému snížení sérové koncentrace PINP ($p = 0,34$) na 90 %, ICTP ($p = 0,28$) na 91 % a k mírnému nárůstu OC ($p = 0,23$) na 111 %, BALP ($p = 0,88$) na 103 % vs. KON. Vyhodnocením kostní minerální denzity nebyly nalezeny rozdíly mezi skupinami.

Závěr: Ezetimib v dávce 0,1 mg/100 g BW pravděpodobně neovlivňuje negativně kostní metabolismus u zdravých samců potkanů kmene Wistar.

Klíčová slova: ezetimib, PINP, ICTP, OC, BALP

SUMMARY

Gradošová I., Josefová K., Živná H., Živný P., Palička V.: **Effect of ezetimibe on the bone metabolism in rats**

Objective: We studied the influence of ezetimibe on bone metabolism in adult male albino Wistar rats.

Material and Methods: Adult rats (240 ± 10 g) were divided into 2 groups of eight animals. 1. control group was administered *aqua pro injectione* (0.2 ml/100 g BW; gavage), 2. ezetimibe was administered (in 0.2 ml *aqua pro injectione*/100 g BW; gavage) rats daily for eight weeks. We evaluated markers of bone turnover in serum: C-terminal telopeptide of collagen I (ICTP), osteocalcin (OC), N-terminal propeptide of procollagen I (PINP) and bone alkaline phosphatase (BALP) using enzyme immunoassay method (ELISA). Bone mineral density (BMD) was measured with dual energy X-ray absorptiometry.

Results: The rats with ezetimibe application had decreased concentration of PINP ($p = 0.34$) to 90 %, ICTP ($p = 0.28$) to 91 % and increased OC ($p = 0.23$) to 111 %, BALP ($p = 0.88$) to 103 % in comparison to control group. There were no differences in BMD between the two groups.

Conclusion: Ezetimibe (0.1 mg/100 g BW) did not show any negative influence on bone metabolism in healthy male albino Wistar rats.

Keywords: ezetimibe, PINP, ICTP, OC, BALP

Osteologický bulletin 2009;14(4):156–161

Adresa: Mgr. Iveta Gradošová, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: gradosovai@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 10. 12. 2009

Přijato k tisku: 30. 12. 2009

Úvod

Hypercholesterolemie je jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy, která vede k vážným zdravotním komplikacím, především ischemické chorobě srdeční, cévním příhodám mozkovým a ischemickému onemocnění dolních končetin. Rozvoj aterosklerózy lze zpomalit řadou léků, ale zatím nebyla věnována dostatečná pozornost jejich vlivu na kostní metabolismus. Tento vliv by byl zvláště významný u starých lidí, kterým s postupujícím věkem kostní hmota ubývá.

Během života dochází k neustálé remodelaci kostní tkáně, za kterou zodpovídají buňky kostní novotvorby – osteoblasty, původem z mezenchymálních buněk, a buňky kostní resorpce – osteoklasty, které mají původ v buňkách monocytů – makrofágové linie [1]. Nerovnováha v aktivitě těchto buněk vede ke kostním onemocněním. Za jedno z nejčastějších

metabolických onemocnění skeletu se považuje osteoporóza (OP) [2,3]. OP je systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem minerálu kosti, změnou její mikroarchitektury i množství a druhů nekolagenních proteinů a tím větší náchylností ke zlomeninám. Fraktury jsou nejčastější v oblasti s vyšším podílem trabekulární kosti tzn. obrátle, distální předloktí a proximální část stehenní kosti [2]. Hypercholesterolemie a osteoporóza jsou častá onemocnění u lidí v pokročilém věku. Protože mnoho léků negativně ovlivňuje kostní metabolismus (glukokortikoidy, antiepileptika, heparin a další) vyvstává důležitá otázka, zda léky snižující koncentrace cholesterolu v séru neovlivňují kostní metabolismus, ať již pozitivně či negativně.

Ezetimib (*obr. 1*) je hypolipidemikum ze skupiny selektivních inhibitorů absorpce cholesterolu (CHOL) v kartáčovém lemu buněk střevní mukózy [4]. Zabraňuje vstřebávání

dietního a žlučového cholesterolu ze střevního lumen do enterocytů blokadou transportního proteinu Niemann – Pick C1 like protein 1 (NPC1L1) [5,6,7]. Transportní protein je zejména přítomen v duodenu a v proximální části tenkého střeva, v místech maximálního vstřebávání CHOL [5]. Ezetimib neovlivňuje absorpci TAG (triacylglycerolů), mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, etinyl-estradiolu a vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K) [8], což je výhodné pro kostní tkáň. Estrogenní hormony, vitamíny D a K mají důležitou úlohu v řízení kostního metabolismu. Účastní se na novotvorbě kostní tkáň. Ezetimib významně snižuje plazmatické hladiny LDL-CHOL (low-density lipoprotein LDL) a zvyšuje HDL-CHOL (high-density lipoprotein HDL) a v menší míře snižuje TAG u pacientů s hypercholesterolémií [9]. Pod vlivem ezetimibu dochází ke snížení nabídky cholesterolu játrům s následným zvýšením exprese LDL-receptorů a zvýšením vychytávání částic LDL z plazmy [4]. Ezetimib vstupuje do enterocytů, kde dochází k jeho glukuronidaci na aktivní metabolit. Ten vstupuje portálním oběhem do jater a žlučí je zpětně secernován do střevního lumen, kde se váže na kartáčový lem enterocytů [10]. Po absorpci v cévní stěně se hydrolyzuje a je zpět vyloučen do lumen střeva a celý cyklus se opakuje. Tento enterohepatální oběh zajišťuje vysokou koncentraci a dlouhodobé působení ezetimibu i jeho metabolitu [11]. Studie na zvířatech potvrdily, že glukuronovaný derivát je účinnější inhibitor absorpce CHOL, než samotný ezetimib [10] (viz obr. 1).

Snížená absorpce cholesterolu ve střevě má však za následek zvýšenou endogenní syntézu cholesterolu v játrech prostřednictvím reductázy 3 – hydroxy – 3 – methylglutaryl – koenzymu A (HMG-CoA reductáza). Z tohoto důvodu je výhodné ezetimib kombinovat se statiny (inhibitory HMG-CoA reductázy), které syntézu CHOL inhibují [4]. U statinů bylo již zjištěno, že mají vliv na kostní tkáň jak stimulací kostní novotvorby, tak i anti-resorpčním účinkem [12]. Ezetimib podávaný spolu se statinem je indikován k terapii u pacientů s primární hypercholesterolémií (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) a homozygotní familiární hypercholesterolémií. V monoterapii pacientům, u kterých není podávání statinu vhodné a dále u homozygotní sitosterolémie nebo u primární hypercholesterolémie [9].

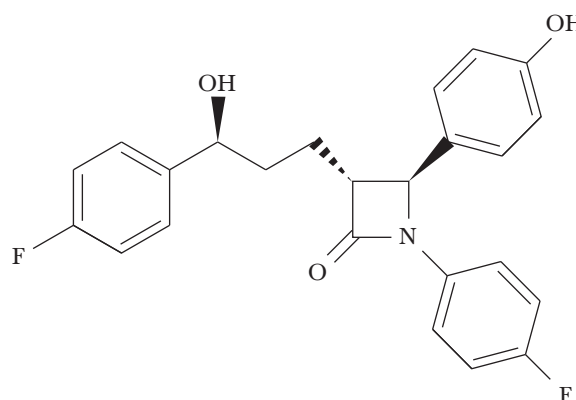
Naším záměrem bylo zjištění vlivu ezetimibu na kostní metabolismus. Sledovali jsme vliv ezetimibu na kostní tkáň u dospělých zdravých samců potkanů kmene Wistar vyhodnocením sérových ukazatelů kostního obratu a změřením BMD. Kostní novotvorbu jsme sledovali měřením sérové koncentrace osteokalcinu (OC), aktivity kostní formy izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP) a koncentrace aminoterminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP); jako ukazatel kostní resorpce jsme sledovali koncentraci karboxyterminálního telopeptidu kolagenu typu I (ICTP).

Materiál a metody

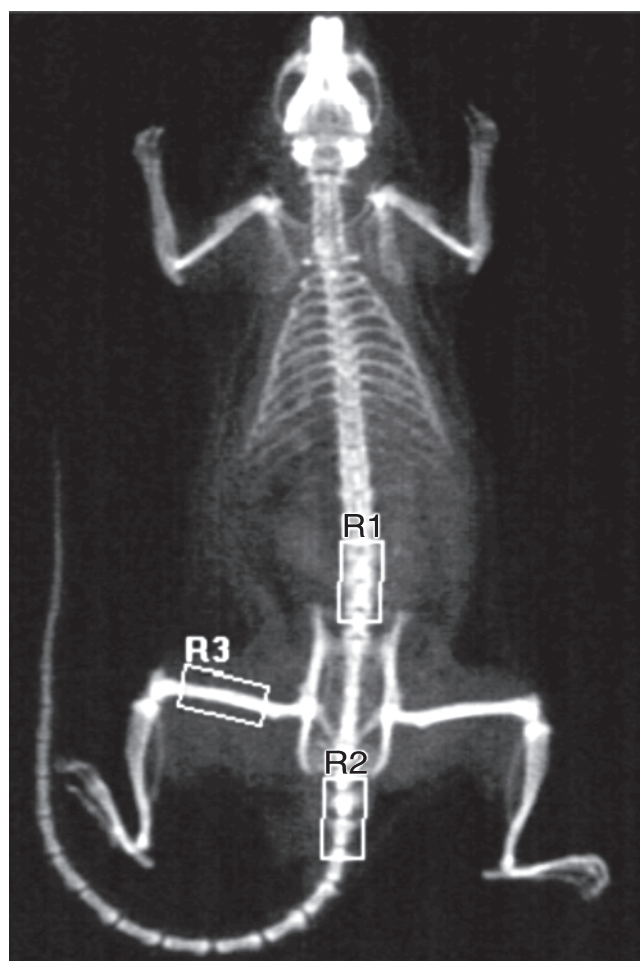
Experimentální studie byla provedena podle projektu pokusů schváleného Odbornou komisí na ochranu zvířat proti týrání LFUK-HK. Potkani byli chováni ve viváriu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové za standardních podmínek (12 hodin světlo a 12 hodin tma, teplota

22 ± 2 °C, vlhkost vzduchu 30–70 %) v plastických klecích po 4 zvířatech. V experimentu bylo použito 16 samců potkanů kmene Wistar (Biotest s.r.o., Konárovice) s tělesnou hmotností 240 ± 10 g na počátku pokusu, kteří byli rozděleni do dvou skupin po 8 zvířatech. Byli krmeni standardní laboratorní dietou (ST-1, VELAS, a.s., Lysá nad

Obr. 1
Chemický strukturální vzorec ezetimibu



Obr. 2
Rentgenový snímek potkana; vyznačeny oblasti hodnocení kostní minerální hustoty (BMD)



Labem) a pitnou vodou *ad libitum*. Kontrolní skupině potkanů (1. KON) byla podávána *aqua pro injectione* (0,2 ml/100 g BW) a pokusné skupině (2. EZE) ezetimib (0,1 mg v 0,2 ml *aqua pro inj.*/100 g BW) (Ezetrol, MSP

Tabulka 1
Vliv ezetimibu na denzitu kostního minerálu (BMD)
po 8 týdnech

DXA (g/cm ²)	aqua pro inj.	ezetimib
R1	0,223 ± 0,014	0,212 ± 0,005
R2	0,222 ± 0,012	0,228 ± 0,004
R3	0,189 ± 0,021	0,173 ± 0,008

R1 = oblast bederních obratlů, R2 = oblast ocasních obratlů,
R3 = oblast femuru, DXA = dvouenergová rentgenová
absorpciometrie

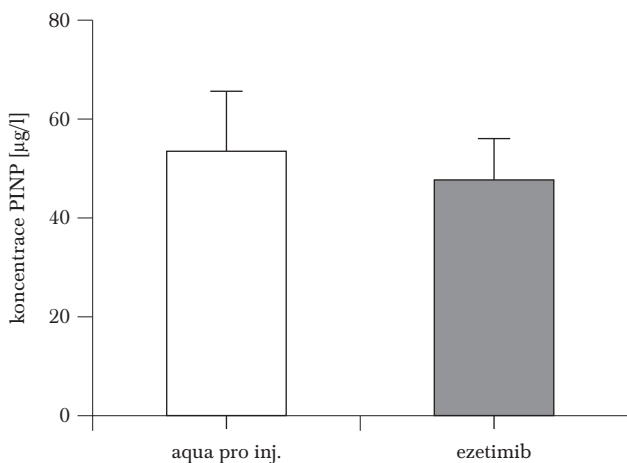
Singapore Copany, LLC., Nizozemsko) perorálně žaludeční sondou 1x denně vždy v dopoledních hodinách po dobu 8 týdnů.

Po 8 týdnech podávání ezetimibu byla potkanům změřena hustota kostního minerálu (BMD, g/cm²) pomocí dvouenergové rentgenové absorpciometrie (Dual-Energy X-ray Absorptiometry, DXA) na přístroji Hologic Delphi A v Osteocentru Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK). Vyšetření bylo prováděno v celkové anestézii (5 mg midazolamu/kg BW a 100 mg ketaminu/kg BW; i. m.). Denzita kostního minerálu byla počítačově vyhodnocena pomocí příslušného programu (DXA; QDR-4500A Elite; Hologic, Waltham, MA, USA). BMD jsme hodnotili v bederní a ocasní části obratlů a v oblasti femuru (*obr. 2*).

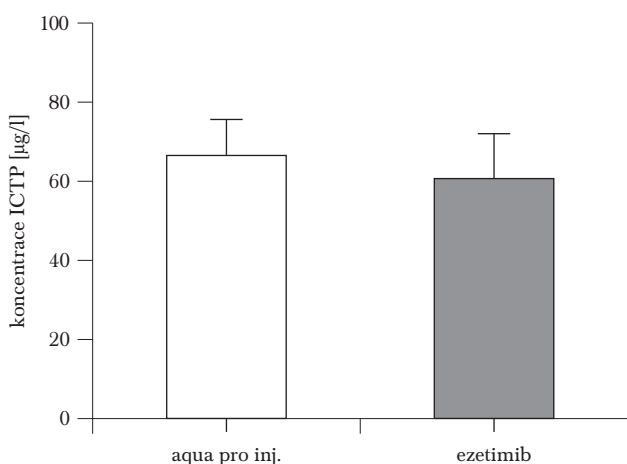
Druhý den byla zvířata usmrcena odběrem krve z břichní aorty v celkové anestézii parami éteru ve funkční digestoři. V krevním séru, které bylo získáno po usmrcení a zamraženo na -80 °C, jsme následně stanovili metodou ELISA koncentrace ukazatele kostní resorpce: C – terminální telopeptid kolagenu I (ICTP, RatLaps™ EIA (μg/l), Immunodiagnostic Systems Ltd.) a ukazatelů kostní novotvorby: osteokalcin (OC, Rat-MID™ Osteocalcin EIA (μg/l), Immunodiagnostic Systems Ltd.), N – terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP, Rat/Mouse PINP EIA (μg/l), Immunodiagnostic Systems Ltd.) a aktivitu kostní formy izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP, Rat bone alkaline phosphatase (U/l), Uscnlife Sciences & Technology Co., Ltd)

Statistická analýza byla provedena programem SigmaStat 3.1 Jandel Scientific® (San Rafael, CA, USA) pomocí nepárového *t-testu*. Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka (SD). Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

Graf 1
Sérové koncentrace N – terminálního propeptidu
prokolagenu typu I (PINP) po 8 týdnech



Graf 2
Sérové koncentrace C – terminálního telopeptidu
kolagenu I (ICTP) po 8 týdnech



Výsledky

U potkanů, kterým byl podáván ezetimib, došlo po 8 týdnech ke statisticky nevýznamnému snížení sérové koncentrace PINP ($47,72 \pm 8,11 \mu\text{g/l}$) na 90 % v porovnání s kontrolní skupinou ($53,30 \pm 12,28 \mu\text{g/l}$) ($p = 0,34$) (*graf 1*). Dále došlo k nevýznamnému snížení sérové koncentrace ICTP ($60,71 \pm 11,40 \mu\text{g/l}$) na 91 % vs. KON ($66,63 \pm 9,04 \mu\text{g/l}$) ($p = 0,28$) (*graf 2*). Sérová koncentrace OC ($237,05 \pm 34,69 \mu\text{g/l}$) se nevýznamně zvýšila na 111 % vs. KON ($214,13 \pm 29,05 \mu\text{g/l}$) ($p = 0,23$) (*graf 3*) na 103 % v porovnání s KON ($12,78 \pm 5,09 \text{U/l}$) ($p = 0,88$) (*graf 4*).

V oblasti bederních obratlů a femuru došlo u potkanů s aplikovaným ezetimibem k statisticky nevýznamnému snížení BMD ($p = 0,07$). V oblasti ocasních obratlů došlo k mírnému zvýšení BMD, i když statisticky nevýznamnému ($p = 0,27$) (*tabulka 1*).

Diskuze

U starších lidí se postupně rozvíjejí choroby, které jsou dlouhodobě léčeny medikamentózně (arteriální hypertenze, dyslipidémie a hypercholesterolemie, *diabetes mellitus* 2. typu aj.). Současně s postupujícím věkem dochází k úbytku kostní tkáně, čímž se zvyšuje riziko zlomenin. Dokonce samotná dyslipidémie i hypercholesterolemie mají negativní efekt na kostní tkáň [13,14,15]. Bylo zjištěno, že aterogenní lipidy *in vitro* inhibují diferenciaci osteoblastů [13].

Dále bylo prokázáno, že hypercholesterolemie u myši podporuje diferenciaci osteoklastů [14] a snižuje BMD [15]. U žen po menopauze s profilem aterogenních lipidů nalezli Orozco et al. sníženou BMD v oblasti bederních obratlů a femuru [16]. V longitudinální studii prezentovali Tankó et al. u postmenopauzálních žen ve věku 50–75 let s největším zvýšením sérového cholesterolu největší snížení BMD v oblasti bederních obratlů nezávisle na změně BMI (body mass index) [17]. Majima et al. zjistili u pacientů s hypercholesterolemií nárůst sérové koncentrace INTP (aminoterminální telopeptid kolagenu I) u žen i mužů a BALP pouze u žen. Jak BALP tak INTP u mužů negativně korelovaly s HDL-CHOL, u žen pozitivně s celkovým CHOL a LDL-CHOL [18]. Výsledky z literatury naznačují zvýšený kostní obrát u pacientů jak s hypercholesterolemií, tak s dyslipidemií bez ohledu na pohlaví. Léčba hypercholesterolemie a dyslipidemie je důležitá nejen pro prevenci kardiovaskulárních chorob, ale normalizací sérových lipidů se též brání úbytku kostní tkáně a vzniku následných fraktur [16,17,18]. Klade-me si otázku, jaký vliv má nový lék ezetimib na kostní tkáň, zda podporuje úbytek kostní tkáně či naopak může být dlou-

hodobě užíván, aniž by pacientovi hrozilo zvýšené nebezpečí fraktur.

V experimentu jsme použili zdravé dospělé samce potkanů kmene Wistar, u kterých jsme mohli sledovat vliv samotného léku na jejich kostní tkáň. Reaktivita kostní tkáně nebyla modifikována ani absencí pohlavních hormonů, ani přidruženými chorobami (obezita, dyslipidemie nebo arteriální hypertenze).

U těchto experimentálních zvířat jsme po osmi týdnech podávání ezetimibu (0,1 mg/100 g BW) neprokázali žádné signifikantní změny v sérových koncentracích ukazatelů kostního obratu.

OC představuje hlavní nekolagenní protein v kostní tkáni, který je secernovaný převážně osteoblasty a při novotvorbě kostní tkáně je z části uvolňován do systémové cirkulace [19]. BALP je součástí membrán osteoblastů a při jejich aktivaci lze enzym prokázat v krevním séru. Její hodnota velmi dobře koreluje s intenzitou kostní novotvorby [20].

PINP, jako ukazatel kostní novotvorby, vzniká odštěpením proteolytickými enzymy z prokolagenu typu I s následným uvolněním do krevní cirkulace [21]. Ukazatelé kostní resorpce, amino- a karboxyterminální telopeptid kolagenu I (INTP, ICTP) jsou uvolňovány do séra v průběhu kostní degradace [22].

Naše výsledky svědčí pro nesignifikantní změny kostního metabolismu po podání ezetimibu. Vyhodnocením denzity kostního minerálu jsme nezaznamenali žádné statisticky významné změny jak v bederní a ocasní části obratlů, tak ani femuru.

Závěr

Naše studie naznačuje, že dlouhodobé užívání ezetimibu pravděpodobně nemá negativní vliv na kostní metabolismus. U dospělých samců potkanů, kterým byl podáván ezetimib, jsme zjistili zpomalený kostní obrát s nevýznamným zvýšením kostní novotvorby. Podáváním ezetimibu nedošlo ke klinicky významným změnám kostní tkáně, můžeme se tedy domnívat, že ezetimib pravděpodobně nepůsobí negativně na kostní tkáň.

Druhotný pozitivní vliv na kostní tkáň bychom snad mohli předpokládat u pacientů s hypercholesterolemií, kterým léčba normalizuje hladinu sérového cholesterolu.

Tyto závěry plánujeme ještě ověřit na potkanech s indukovanou hypercholesterolemií.

Experiment byl proveden na laboratorním zvířeti, a proto k potvrzení našich výsledků bude nutno další studium této problematiky u lidí užívajících ezetimib.

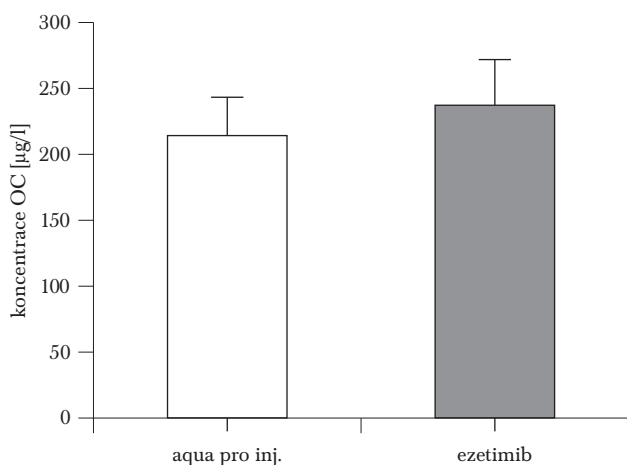
Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906 a grantem Lékařské fakulty UK v Hradci Králové s podporou firmy Roche.

Seznam zkratek

BALP	kostní forma izoenzymu alkalické fosfatázy (bone alkaline phosphatase),
BMD	kostní minerální hustota (bone mineral density),
BW	tělesná hmotnost (body weight),
DXA	dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (Dual-Energy X-ray Absorptiometry),

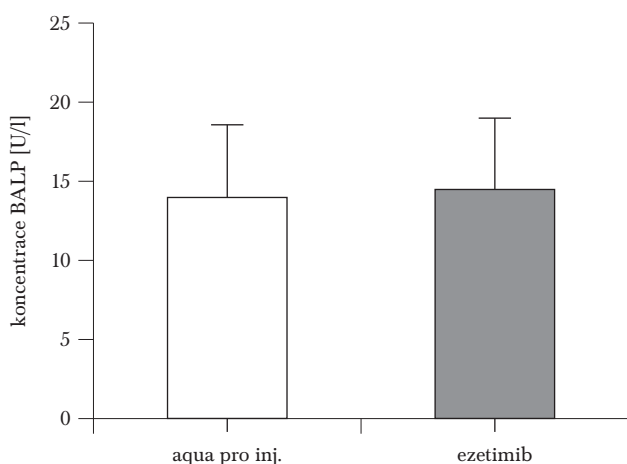
Graf 3

Sérové koncentrace osteokalcinu (OC) po 8 týdnech



Graf 4

Sérové aktivity kostní formy izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP) po 8 týdnech



ELISA	enzymová imunoanalýza (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay),
EZE	ezetimib,
HDL-CHOL	lipoprotein s vysokou hustotou (high-density lipoprotein),
HMG-CoA CHOL	3 – hydroxy – 3 – methylglutaryl – koenzym A, cholesterol,
ICTP	karboxyterminálního telopeptidu kolagenu typu I,
i. m.	intramuskulární,
INTP	aminoterminální telopeptid kolagenu I,
KON	kontrolní skupina,
LDL-CHOL	lipoprotein s nízkou hustotou (low-density lipoprotein),
NPC1L1	Niemann – Pick C1 like protein 1,
OC	osteokalcin,
OP	osteoporóza,
PINP	aminoterminální propeptid prokolagenu typu I,
SD	směrodatná odchylka (standard deviation),
ST-1	standardní laboratorní dieta,
TAG	triacylglyceroly.

Literatura

- McCormick RK. Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Alter Med Rev* 2007;12(2):113–145.
- Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006;333(7581):1251–1256.
- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115(12):3318–332.
- Rudel LL. Preclinical and clinical pharmacology of a new class of lipid management agents. *Am J Manag Care* 2002;8(2 Suppl):S33–35.
- Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang L, Murgolo N, Graziano MP. Niemann – Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303(5661):1201–1204.
- Shepherd J. Lipids in health and disease. *Biochem Soc Trans* 2004;32(6):1051–1056.
- Kramer W, Glombik H, Petry S, Heuer H, Schäfer H, Wendler W, Corsiero D, Girbig F, Weyland C. Identification of binding proteins for cholesterol absorption inhibitors as components of the intestinal cholesterol transporter. *FEBS Lett* 2000;487(2):293–297.
- van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Davis HR. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2001;134(2):409–417.
- Jeu L, Cheng JW. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol – absorption inhibitor. *Clin Ther* 2003;25(9):2352–2387.
- van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Alton KB, Sybertz EJ, Davis HR Jr. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 2000;129(8):1748–1754.
- Bultas, J. Ezetimib – selektivní inhibitor absorpce cholesterolu. *Remedia* 2004;14(2):214–216.
- Jadhav, SB, Jain, GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58(1):3–18.
- Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A, Tetradis S, Territo M, Demer LL. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFkappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway. *J Biol Chem* 2002;277(16):14221–14226.
- Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2004;24(2):e6-10.
- Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, Gharavi N, Goodman W, Demer LL. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001;16:182–188.
- Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal women. *Eur J Epidemiol* 2004;19(12):1105–1112.
- Tankó LB, Bagger YZ, Nielsen SB, Christiansen C. Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women? *Bone* 2003;32(1):8–14.
- Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, Matsumura T, Nakao K. Increased bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Endocr J* 2008;55(1):143–151.
- Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 4):432–446.
- Anh DJ, Dimai HP, Hall SL, Farley JR. Skeletal alkaline phosphatase activity is primarily released from human osteoblasts in an insoluble form, and the net release is inhibited by calcium and skeletal growth factors. *Calcif Tissue Int* 1998;62(4):332–340.
- Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 2008;54(1):188–196.
- Herrmann M, Seidel MJ. The amino- and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review. *Clin Chim Acta* 2008;393(2):57–75.

Péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti

I. Ortopedická péče

Doporučené postupy České reumatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu

JAN VACULÍK, PAVEL DUNGL, TOMÁŠ MALKUS, MAREK MAJERNÍČEK,
ALEŠ PODŠKUBKA, KAREL PAVELKA, JAN ŠTĚPÁN

Ortopedická klinika IPVZ FN Na Bulovce, Praha, ²Reumatologický ústav, 1. lékařská fakulta UK, Praha

V České republice utrpí každoročně zlomeninu v oblasti kyčle kolem 12 000 osob, z toho dvě třetiny jsou ženy [1–2]. Průměrný věk pacientů se pohybuje kolem 77 let. Jde obvykle o nízkenergetické zlomeniny v situaci dalších komorbidit. Letalita pacientů během dalšího roku je u těchto pacientů 15–25 % [3], letalita během 2 let po zlomenině je 36 % [4]. Až polovina ostatních pacientů zůstává závislá na dopomoci a zdravotní stav pacientů je důvodem zhoršení kvality jejich života [5]. Náklady na léčení zlomenin proximálního femuru představují 72 % výdajů na léčení všech zlomenin [6].

Obecně přijatým principem léčby zlomenin horního konce stehenní kosti je dosažení maximální možné kvality života v nejkratším možném intervalu při zajištění nejúčinnějšího zmírnění bolesti pacienta. Léčba zlomeniny horního konce stehenní kosti zahrnuje řešení celkového stavu pacienta a klade důraz na soběstačnost, samoobslužnost a návrat do původního prostředí i v období po úrazu. Výsledek léčby závisí na mnoha faktorech. Základem úspěchu léčby je dobře provedený operační výkon, pokud je indikován, dále je to absence místních a celkových komplikací a zvládnutí komorbidit. Optimální péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti ve zdravotnických systémech rozvinutých zemí v prevenci a časném řešení uplatňuje nejnovější poznatky medicíny založené na důkazu ve všech navazujících fázích léčby zlomeniny.

Zlomenina proximálního femuru je ve svých důsledcích život ohrožující poranění. Obvykle se jedná pouze o jednu z vícečetných morbidit starého člověka. Zatímco cílem léčby u mladších nemocných je obnova kyčelního kloubu, u starších nemocných je cílem léčby záchrana života. Komplexní péče o tyto nemocné zahrnuje práci ze strany ortopéda-traumatologa, internisty, anesteziologa (event. dalších lékařských oborů), rehabilitační péči a řešení sociální problematiky.

V první části tohoto doporučeného postupu odborných společností jsou uvedeny zásady ortopedické péče o pacienty, kteří utrpěli zlomeninu v oblasti kyčle. V druhé části jsou uvedena doporučená vyšetření a jsou uvedeny postupy medikamentózní sekundární prevence zlomenin u těchto pacientů.

Předoperační péče

Pacient musí být před operací celkově vyšetřen. Doba mezi úrazem a operací musí být maximálně využita ke zlepše-

ní klinického stavu pacienta, zejména k obnovení intravaskulárního volumu a kompenzaci chronických interních onemocnění. Krátký odklad operace může být opodstatněn kompenzací interního stavu (např. korekcí hypotenzie či hyperkalemie, srdečního selhávání, diabetu, anemie, vyšetřením srdečních šelestů a srdečních arytmií). Je důležité nesažít se dosáhnout nerealistických medicínských cílů za cenu delšího odkladu operace. Součástí předoperačního vyšetření je radiologické posouzení kvality kostní hmoty zaměřené na osteoporózu, osteomalacii či podíl sekundárního maligního procesu na vzniku zlomeniny.

Vliv odkladu operace na výsledek léčby

Zpoždění operačního řešení je vedle psychické zátěže spojeno s vyšší morbiditou a mortalitou pacienta s celkově nižší úspěšností operační léčby a následné rehabilitace [7–8]. Interval mezi přijetím a operačním řešením delší než 24 hodin je spojován s vyšší mortalitou. Časné operační řešení po zlomenině proximálního femuru do 24 hodin snižuje riziko hluboké žilní trombózy a plicní embolie [9–10]. Odklad operace je též spojen s vyšším rizikem vzniku dekubitů [11]. Z hlediska načasování výkonu byl u intrakapsulárních zlomenin krčku femuru zjištěn významně nižší podíl následné avaskulární nekrózy hlavičky kosti stehenní po osteosyntéze u nemocných operovaných do 6 hodin od úrazu oproti nemocným operovaným po 24 hodinách od úrazu [61]. Operace má být provedena, jakmile ji umožňuje interní stav pacienta za předpokladu, že je k dispozici příslušné technické zázemí a kvalifikovaný personál [12–13]. Je třeba zároveň zohlednit skutečnost, že operační léčba prováděná v nočních hodinách prokazatelně zvyšuje mortalitu. Pacient by měl být operován co nejdříve (obvykle do 24 hodin) v denní době.

Předoperační extenze

Předoperační extenze je používána ke zmírnění bolesti a je přípravou operačního řešení k usnadnění repositionu. Poslední systematický přehled Cochrane hodnotil použití extenze (jak kožní, tak skeletální) na poraněné končetině od momentu přijetí do operace v 10 studiích [14]. V devíti studiích bylo hodnoceno zajištění pomocí trakcí nebo bez trakce, ve 2 studiích byla porovnávána trakce skeletální s náplastovou. V systematickém přehledu nebyla prokázána účinnost trakce při zmírnění bolesti ani její vliv na následnou repositionu. Údaje z deseti studií nejsou dostatečné k hodnocení vý-

skytu avaskulární nekrózy hlavice femuru, k hodnocení komplikací při hojení zlomenin, ani k jednoznačnému závěru o výhodách extenze.

Ke zmírnění bolestivosti před operačním řešením je však extenze na poraněné končetině doporučována. Pokud ale má operační výkon následovat v krátké době, je ke zmírnění bolesti vhodná i antirotační botička nebo polohování končetiny na polštáři. U zlomenin krčku femuru určených k osteosyntéze může extenze zvyšovat intraartikulární tlak. Jako vhodnější je zejména v těchto případech doporučovaná pouze antirotační botička.

Prevence infekce

Pacienti se zlomeninou horního konce stehenní kosti jsou vedle rizika vzniku infekce operační rány též ohroženi infektem dýchacích cest a infektem močových cest [15].

Systematický přehled randomizovaných studií Cochrane potvrdil při profylaktickém podání antibiotik před operací pro zlomeninu proximálního femuru snížení incidence nejen povrchových a hlubokých infekcí rány, ale též snížení incidence uroinfektů a respiračních infekcí. [16] Antibiotikum má být podáno intravenózně, 30 minut před zahájením operace buď jednorázově, nebo může profylaxe pokračovat po dobu 24 hodin. Delší profylaktické podávání antibiotika než 1 den od operace ve většině studií nedosahovalo dalšího snížení výskytu infekčních komplikací [17]. U osteosyntézy zlomeniny proximálního femuru a implantace endoprotézy pro zlomeninu krčku femuru je standardně účinné cefalosporinové antibiotikum I. nebo II. generace. Lokální bakteriální flóra a její rezistence může vyžadovat změnu antibiotika podávaného v profylaxi po konzultaci s mikrobiologem. Antibiotika je vhodné preventivně aplikovat u všech starších pacientů operovaných pro zlomeninu horního konce stehenní kosti.

Prevence trombózy

Operace zlomeniny horního konce stehenní kosti bez prevence TEN je zatížena vysokým rizikem vzniku asymptomatické hluboké žilní trombózy, symptomatické žilní trombózy, rizikem symptomatické plicní embolie (3–13 %) a fatální plicní embolie [18]. V ortopedii byla zaznamenána klesající incidence fatální plicní embolie v závislosti na zvyšujícím se podílu spinální nebo epidurální anestezie, časně mobilizaci a použití mechanické profylaxe [19].

Metaanalýza randomizovaných studií zaznamenala snížení výskytu asymptomatické hluboké žilní trombózy při aplikaci intermitentní pneumatické komprese nebo nožní pumpy z 19 na 6 %. Data z uvedených studií neumožňovala vyhodnotit účinky těchto opatření na symptomatické případy tromboembolické nemoci či mortalitu. Mechanické pomůcky však vyžadují aplikaci u pacienta na lůžku, jejich cena není zanedbatelná a lokálně mohou vést ke vzniku kožních erozí [20]. V rámci randomizované studie hodnotící efekt antiagregační léčby oproti placebu u 13 000 pacientů se zlomeninou proximálního femuru v prevenci tromboembolické nemoci byl zároveň hodnocen efekt elastické komprese dolních končetin. V uvedené studii nebyl prokázán efekt komprese dolních končetin na snížení výskytu symptomatické tromboembolické nemoci [21]. Obecně v samostatné studii vliv kompresních punčoch na snížení

výskytu tromboembolické nemoci u pacientů se zlomeninou proximálního femuru testován nebyl, avšak v systematickém přehledu Cochrane zahrnujícího výsledky 16 randomizovaných studií u imobilizovaných pacientů za hospitalizace pro různé jiné chirurgické a interní diagnózy byla aplikace elastických kompresivních punčoch jako doplněk farmakologické profylaxe spojena s výskytem hluboké žilní trombózy jen ve 3 %, ve skupině bez elastické komprese dolních končetin byla hluboká žilní trombóza zaznamenána ve 14 % [22]. Z uvedeného vyplývá že v praxi by měla být elastická komprese dolních končetin i při zlomenině horního konce stehenní kosti aplikována ke snížení rizika vzniku hluboké žilní trombózy jako doplněk farmakologických metod.

V již uvedené studii prevence antiagregačními preparáty [21] bylo při podávání kyseliny acetylsalicylové zjištěno snížení výskytu symptomatické hluboké žilní trombózy (z 1,5 % na 1,0 %), plicní embolizace (z 1,2 % na 0,7 %) a fatální plicní embolie (z 0,64 % na 0,27 %). Aplikace kyseliny acetylsalicylové byla spojena s krvácivými komplikacemi vyžadujícími transfuzi u 2,9 % pacientů oproti 2,4 % ve skupině s aplikací placeba. I když kyselina acetylsalicylová prokazatelně snižuje výskyt tromboembolické nemoci u pacientů se zlomeninou horního konce stehenní kosti, pro prevenci hluboké žilní trombózy je v současné době místo kyseliny acetylsalicylové doporučováno podávání nízkomolekulárního heparinu (LMWH) a warfarinu pro vyšší účinnost.

Metaanalýza podávání heparinu a nízkomolekulárního heparinu (LMWH) u pacientů operovaných pro zlomeninu proximálního femuru prokázala snížení výskytu žilní trombózy dolních končetin ze 42 % na 26 %, RR 0,60 [20].

Warfarin rovněž snižuje riziko výskytu hluboké žilní trombózy po operaci zlomeniny proximálního femuru. Jeho nevýhodou je však pomalejší nástup účinku a nutnost v počátku využít jiné prostředky prevence. V randomizované studii byl ve skupině s placebem zaznamenán výskyt hluboké žilní trombózy ve 46 %, ve skupině u níž byl aplikován warfarin ve 20 % bez zvýšení rizika vzniku krvácení [23]. Podle některých studií je aplikace warfarinu prokazatelně zatížena rizikem výskytu krvácivých komplikací [24–25].

Syntetický oligosacharid fondaparinux, jehož antikoagulační účinek je dán inhibicí aktivovaného faktoru X (Xa), snížil v randomizované multicentrické studii u pacientů operovaných pro zlomeninu proximálního femuru relativní riziko vzniku hluboké žilní trombózy oproti aplikaci enoxaparinu o 56 %. Optimální doba preventivní aplikace fondaparinuxu je 28 dnů [26]. Aplikace nízkomolekulárního heparinu je účinnou prevencí tromboembolické nemoci a měla by být zvažována při zlomenině proximálního femuru u každého pacienta, pokud se nevyskytuje důvod pro její kontraindikaci. Pacient má v prevenci tromboembolické nemoci pokračovat po propuštění. Může být buď nadále aplikována prevence nízkomolekulárním heparinem po dobu 5–6 týdnů u nekomplikovaných případů, či může být pacient před propuštěním převeden na prevenci warfarinací (s cílovou hodnotou INR 1,5–2,5). Prevence tromboembolické nemoci warfarinem by měla probíhat po dobu 6 týdnů od operace. Elastická komprese dolních končetin by měla být aplikována po dobu trvání farmakologické profylaxe. Je-li nutno

operační řešení zlomeniny proximálního femuru odložit, měla by být zvažena prevence hluboké žilní trombózy již v předoperačním období [27].

Úprava vnitřního prostředí

Dehydratace a odchylné koncentrace minerálů jsou častým problémem při léčbě zlomenin horního konce stehenní kosti u pacientů ve vyšším věku. Zhodnocení těchto odchylek je součástí předoperačního vyšetření. Ohrožení jsou zejména starší pacienti, u kterých byla opožděna diagnóza zlomeniny a opožděno přijetí do nemocnice. U pacientů musí být vedle klinického posouzení stavu provedeno laboratorní vyšetření s vyhodnocením hypovolemie a nerovnováhy minerálů. Odchyly musí být bezodkladně korigovány.

U pacientů se zlomeninou proximálního femuru může být přítomna hypoxemie již při přijetí a následně v peroperačním období. Hypoxemie má být korigována dle saturace.

Anestezie

Anestezie má být prováděna nebo podrobně dozorována anesteziologem s dostatečnou zkušeností vedení anestezie u pacientů ve vyšším věku. Významným faktorem ovlivňujícím výsledek léčby pacienta je ASA skóre.

Vliv zvolené metody anestezie na výsledky operací zlomeniny horního konce stehenní kosti byl hodnocen metaanalýzami [28], systematickými přehledy [29] a dalšími studii. Metaanalýza 13 studií převážně randomizovaných prokázala snížení mortality do 1 měsíce od operace u pacientů, u nichž byla aplikována regionální anestezie (spinální nebo epidurální) ve srovnání s pacienty, u kterých byla aplikována celková anestezie (poměr pravděpodobností mortality 0,67, 95% CI 0,46–0,98) [28]. Regionální anestezie je doporučena jako metoda volby. Podle systematického přehledu Cochrane byla u pacientů s aplikací regionální anestezie snížena mortalita do jednoho měsíce od operace ve srovnání s celkovou anestézií se stanovením relativního rizika 0,69 (95% CI 0,50–0,95) [29].

Snížení výskytu symptomatické žilní trombózy po spinální anestezii diagnostikované venografií nebo označeným fibrinogenem bylo prokázáno několika studii. V některých studiích bylo prokázáno snížení výskytu tromboembolických komplikací. Podle systematického přehledu Cochrane snižuje regionální anestezie riziko symptomatické hluboké žilní trombózy ze 47 % na 30 % [29].

Konfuzní stavy

Podle již zmíněného systematického přehledu Cochrane [29] je regionální anestezie spojena s nižším výskytem zmatenosti v pooperačním období ve srovnání s celkovou anestézií. Z hlediska pooperační respirační morbidity, pooperačních ztrát, infarktu myokardu, kongestivního srdečního selhávání, renálního selhávání a cévních mozkových příhod nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v závislosti na typu anestezie.

Konzervativní léčba

Konzervativní léčba u zlomenin proximálního femuru může být tzv. indikovaná, tj. u zaklíněných nebo nedislovaných typů zlomenin krčku femuru nebo tzv. paliativní,

v případech pokud celkový stav pacienta neumožňuje operační řešení. Konzervativní postup lze volit u inkompletní subkapitální zlomeniny krčku femuru Garden I. Přitom je vhodné se přesvědčit o stabilitě zlomeniny klinickým i rentgenovým vyšetřením. V případě konzervativní léčby je indikována odlehčující punkce kyčle k odstranění intraartikulárního hematomu. Součástí konzervativního postupu je postupná mobilizace nemocného.

Chirurgická léčba

Základním předpokladem úspěšné léčby je dobře provedený, neprotahovaný operační výkon. Možnost stanovit zcela jednoznačné závěry pro ošetření různých typů zlomenin je omezena. Alternativní chirurgická řešení různých typů zlomenin horního konce femuru byla porovnána v řadě menších studií. Zkušenost operátora prokazatelně ovlivňuje délku trvání operace a výskyt pooperačních komplikací, ale nemá prokazatelný vliv na mortalitu [7,11]. Neadekvátní výkon vede k nemožnosti vertikalizace, zhoršuje možnost ošetřování, může vést ke komplikacím, pro které je nutné zvažovat reoperaci, obvykle mnohem více zatěžující.

Typy zlomenin

Zlomeniny horního konce stehenní kosti jsou klasifikovány jako intrakapsulární nebo extrakapsulární v závislosti na lokalizaci zlomeniny ve vztahu k úponu kloubního pouzdra kyčelního kloubu na proximálním femuru (*obr. 1*). Intrakapsulární zlomeniny zahrnují subkapitální a transcervikální zlomeniny a nejlépe je dělit je na nedislokované a dislokované. Starší klasifikace, jako je například klasifikace dle Gardena (I.–IV.), mají dílčí přídatný diagnostický, léčebný nebo prognostický význam oproti uvedenému dělení.

Extrakapsulární zlomeniny zahrnují per-, inter- a subtrochanterické zlomeniny. Linie bazicervikální zlomeniny se vyskytuje ventrálně přibližně v úrovni úponu kloubního pouzdra (*obr. 1*, přerušovaná linie). Bazicervikální zlomenina se vyznačuje vlastnostmi extrakapsulární zlomeniny a měla by tak být chápána z hlediska léčebného a prognostického. Intrakapsulární zlomeniny jsou ve srovnání se zlomeninami extrakapsulárními zatíženy rizikem vzniku avaskulární nekrózy hlavice femuru.

Léčba nitrokloubních zlomenin

Není dostatek přesvědčivých důkazů pro volbu optimálního léčebného postupu pro všechny případy, i když je léčba nitrokloubních zlomenin krčku femuru předmětem úvah již několik desetiletí. Osteosyntézu je možno indikovat u pacientů ve věku do 65–70 let, totální náhradu u pacientů starších 65 let a hemiartoplastiku podle biologického věku obvykle nad 75 let. I přes nejednoznačné výsledky randomizovaných studií a systematického přehledu Cochrane [32,51] je k osteosyntéze zlomeniny krčku femuru při osteoporotickém skeletu upřednostňováno použití DHS s přídatným antirotačním spongiozním šroubem před použitím samotných kanylovaných šroubů, jejichž aplikace je podmíněna kvalitní spongiozní kostí zejména u mladých pacientů.

Nedislokované nitrokloubní zlomeniny krčku femuru

Chirurgická léčba umožňuje časnou mobilizaci pacienta a snižuje riziko dislokace zlomeniny v pozdějším období.

Podle dosavadních poznatků byl prokázán pouze malý rozdíl mezi výsledky operačního a konzervativního léčení nedislokovaných zlomenin krčku femuru [30–31]. Nedislokované zlomeniny krčku femuru, které jsou chirurgicky léčeny, je vhodné řešit vnitřní fixací.

Metaanalýza randomizovaných studií neprokázala výhodu některého z typů osteosyntéz či přednost postranní dlahy u implantátu při osteosyntéze jak u dislokovaných tak nedislokovaných zlomenin krčku femuru [32]. U velmi starých nebo biologicky starých pacientů s rizikem selhání osteosyntézy může být případně provedena hemiartrplastika místo vnitřní fixace [33]. Při zavřené osteosyntéze je potřeba provést odlehčující punkci nitrokloubního hematomu.

Dislokované intrakapsulární zlomeniny

Optimální chirurgická léčba starších pacientů s dislokovanou zlomeninou krčku femuru není jednoznačná. Je nutno zhodnotit více faktorů: typ zlomeniny, stabilitu zlomeniny, věk, celkový stav a mentální stav nemocného, jeho dosavadní aktivitu a mobilitu, časový interval od úrazu, stav kosti (stupeň osteoporózy či přítomnost jiné osteopatie), stav kyčelního kloubu (stupeň osteoartrózy), vyloučit patologickou zlomeninu, posoudit schopnost spolupráce nemocného a jeho schopnost odlehčování operované končetiny, typ plánovaného implantátu při volbě chirurgického řešení. V současné době proto není k dispozici jednotný chirurgický výkon, který by zajišťoval optimální výsledky u všech pacientů s tímto typem zlomeniny s ohledem na uvedené faktory. Mezi soudobé možnosti řešení patří repozice s vnitřní fixací, hemiartrplastika nebo implantace totální endoprotézy. Randomizované studie prokazují, že jak vnitřní fixace, tak artrplastika vedou ke stejným konečným funkčním výsledkům, kdy vnitřní fixace je zatížena hraničně nižší mortalitou za cenu vyššího výskytu reoperací [33–37]. Podle některých studií je otevřená repozice a vnitřní fixace zatížena reoperací až ve 42 % případů [38–39]. V multicentrické prospektivní randomizované studii srovnávající vnitřní fixaci s artrplastikou u 450 pacientů starších 70 let došlo k selhání osteosyntézy ve 43 % případů po vnitřní fixaci oproti 6 % případů řešených artrplastikou [40]. U biologicky starších pacientů by měla být preferována artrplastika.

Výsledky hemiartrplastiky jsou iniciálně lepší ve srovnání s implantací totální endoprotézy, ale v případě přežití pacienta dochází ke zhoršení funkce po třech až pěti letech. Implantace totální endoprotézy je však zatížena větším výskytem časných luxací [41–44]. Výsledky sekundární implantace totální endoprotézy po selhání vnitřní fixace jsou lepší než výsledky hemiartrplastiky po několika letech od původního úrazu [45]. Jak již bylo uvedeno je nutné zhodnotit více faktorů než jen typ zlomeniny a typ implantátu při volbě chirurgického řešení. Je nutno zhodnotit věk pacienta, dosavadní mobilitu, dosavadní mentální stav pacienta, kvalitu skeletu a kyčelního kloubu (artróza) [32]. V klinické praxi v současné době přichází v úvahu repozice a vnitřní fixace dislokovaných zlomenin krčku femuru u pacientů biologicky mladších než 65–70 let a artrplastika u starších pacientů ve snaze omezit komplikace při hojení zlomeniny po vnitřní fixaci.

Komplikace při využití vnitřní fixace závisí na kvalitě repozice a kvalitě kosti [45–49]. Metaanalýza 106 prací do-

ložila procento reoperací 20–36 % po vnitřní fixaci ve srovnání s 6–18 % po hemiartrplastice. Podle některých prací jsou reoperace častější u starších pacientů [42,50]. Systematický přehled Cochrane se zabýval technikami při vnitřní fixaci, hodnotil zaklínění zlomeniny při operaci, kompresi zlomeniny, otevřenou či zavřenou repozici dislokované zlomeniny. Nebyla prokázána relativně vyšší účinnost některé z hodnocených technik [51]. Stejně tak nebyla prokázána vyšší účinnost některého z fixačních prvků pro vnitřní osteosyntézu [32].

U mladých, aktivních, zdravých pacientů má být zvážena možnost vnitřní fixace. U aktivních pacientů s očekávanou dobou přežití více let má být zvážena buď vhodnost vnitřní fixace, nebo implantace totální endoprotézy v závislosti na uvedených faktorech. U pacientů s očekávanou délkou života kratší než 3 roky a u pacientů jejichž úroveň aktivity je nízká by měla být provedena hemiartrplastika. U pacientů upoutaných na vozík či lůžko může být léčba konzervativní.

Typy hemiartrplastiky

Hemiartrplastika může být buď unipolární, bipolární či modulární. Hemiartrplastiky mohou být cementované či necementované. Použití cementu je spojováno s intraoperační morbiditou v důsledku kardiopulmonální odpovědi a tromboembolizace při jeho aplikaci. Tyto projevy lze snížit intramedulární laváží či modernějšími technikami cementování [52–53]. Necementované dřívky jsou spojovány s větší bolestí femuru a celkově horší funkcí [54–56].

Radiologické studie naznačily, že u mnoha pacientů dochází k pohybu bipolární hemiartrplastiky pouze na zevní kloubní ploše a fungují prakticky jako unipolární hemiartrplastiky [57]. Tím se ztrácí jejich teoretická výhoda, tj. zmírnění opotřebenosti acetabula [58]. Nebyl nalezen přesvědčivý důvod pro upřednostnění implantace bipolární hemiartrplastiky před unipolární [56, 59–60]. Ve snaze upřesnit výhodnost implantace bipolární či unipolární náhrady systematický přehled Cochrane v roce 2004 zahrnul sedm prospektivních randomizovaných studií zahrnujících celkem 857 pacientů. Závěrem nebyl nalezen rozdíl s ohledem na luxaci, erozi acetabulární chrupavky, hluboký infekční, reoperace DVT či mortalitu. Základním nedostatkem studie bylo krátkodobé sledování po dobu 2 let, kdy základní teoretická výhoda bipolární hemiartrplastiky (eroze acetabula) se má možnost projevit až v dlouhodobějším sledování. Vzhledem k 50% mortalitě do 5 let u pacientů starších 70 let bylo možno jen obtížně získat dostatečné množství informací k dosažení adekvátní síly testu. Vzhledem k neprůkaznosti výhody unipolární či bipolární hemiartrplastiky při závažnějších faktorech ovlivňujících erozi acetabula jako je věk, úroveň aktivity a délka sledování by bipolární hemiartrplastika neměla být používána. Modulární hemiartrplastika teoreticky umožňuje akutní řešení zlomeniny krčku femuru s možností konverze na totální endoprotézu v případě potřeby při dlouhodobějším sledování pacienta [61].

Při hemiartrplastice je možný přístup anterolaterální a zadní. Luxace a trombóza je častější při využití zadního přístupu [62–63]. Při využití předního přístupu je delší operační čas, vyšší krevní ztráta a je zvýšeno riziko infekčních komplikací [64–65]. Všeobecně je anterolaterální přístup považován za výhodnější.

Totální endoprotéza

Totální endoprotéza jako primární výkon je v současné době léčebnou možností u staršího pacienta s dislokovanou zlomeninou krčku femuru. V minulosti byla považována za vhodnou jen u pacientů se současným onemocněním kyčelního kloubu (artróza, revmatoidní artritida). Dřívější studie prokazovaly, že pacienti léčení implantací totální endoprotézy pro zlomeninu krčku femuru mají častější luxace než pacienti léčení pro artrózu. Vyšší pravděpodobnost luxace byla připisována většímu předoperačnímu rozsahu pohybu u pacientů se zlomeninou [50]. Pokud jsou vyloučeni pacienti s jednou časnou luxací do 4 měsíců od operace, pak jsou unipolární hemiartroplastika, bipolární hemiartroplastika a totální endoprotéza zatíženy obdobným výskytem luxací.

Kohortové studie poskytují protichůdné závěry o výsledcích totálních náhrad jako primární léčebné metody zlomenin krčku femuru [41,44]. Luxace je možno očekávat v rozmezí 10–20 %. Po 3 letech však poskytuje totální endoprotéza lepší výsledky než hemiartroplastika [41,56].

Totální endoprotéza jako sekundární výkon po selhání vnitřní fixace rovněž poskytuje lepší výsledky než hemiartroplastika [45]. Výsledky totální náhrady kyčelního kloubu po selhání hemiartroplastiky jsou obdobné jako výsledky po revizi primární implantace totální endoprotézy, jsou však zatíženy vyšším množstvím komplikací. V nejdelším publikovaném sledování bylo 271 pacientů starších 65 let randomizováno k implantaci totální endoprotézy, hemiartroplastiky a k vnitřní osteosyntéze [66]. Po jednom roce udávalo 27 % pacientů po implantaci hemiartroplastiky bolestivost kyčle. Po implantaci TEP po 1 roce nebyl výskyt bolestivosti zaznamenán. Po 13 letech ze zbývajících 10 % pacientů ve skupině s hemiartroplastikou bylo nuceno 45 % pacientů užívat analgetika pro bolesti, ze zbývajících 19 % pacientů ve skupině s TEP 6 %. Ve skupině hemiartroplastiky bylo celkově zaznamenáno 24 % reoperací, ve skupině TEP 6,8 %. Proměnným a obtížně hodnotitelným faktorem ovlivňujícím úspěšnost léčby implantací TEP ve studiích zůstává chirurgická technika a zkušenost operátorů.

Implantace totální endoprotézy je vhodná jako primární léčba u pacientů s postižením kyčelního kloubu z předchozího období a u pacientů bez mentálního omezení se středně vysokou nebo vysokou úrovní aktivity s předpokladem dlouhodobějšího přežití.

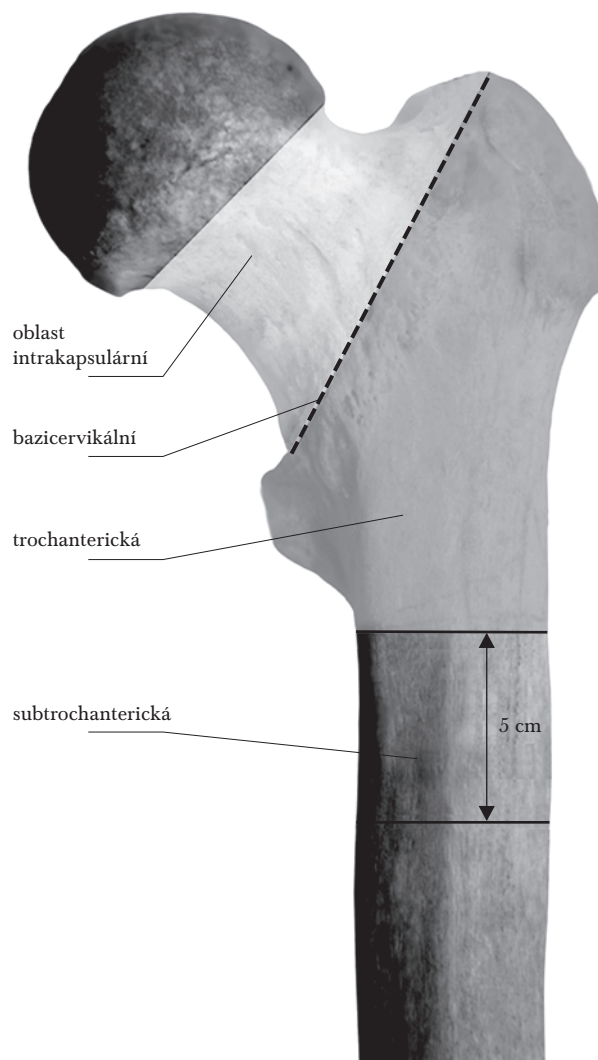
Léčba extrakapsulárních zlomenin

Extrakapsulární zlomeniny jsou léčeny operačně, pokud se nevyskytuje kontraindikace operačního řešení. Konzervativní způsob léčby je zatížen vysokou morbiditou, letalitou, dlouhodobější hospitalizací a výraznější deformitou po zhojení zlomeniny [31].

Operační léčba extrakapsulárních zlomenin je prováděna repozicí a vnitřní fixací. Vnitřní fixace může být provedena buď extramedulárním implantátem (DHS) nebo nitrodřeňovým implantátem (například PFN). Podle závěru systematického přehledu Cochrane se extramedulární osteosyntéza doposud zdá být zatížena menším množstvím komplikací než osteosyntéza nitrodřeňovými implantáty (Gamma Nail) nebo cefalokondylickými implantáty [67]. Podle závěru systematického přehledu je třeba dalších studií ke stanovení vý-

Obr. 1

Schéma horního konce stehenní kosti s vyznačením oblasti intrakapsulární (krčku femuru) a extrakapsulární. Přerušovaná linie na ventrální straně femuru vyznačuje úpon kloubního pouzdra. Zlomeniny v oblasti této linie jsou označovány jako bazicervikální. Linie pertrochanterických zlomenin se vyskytuje v trochanterické oblasti a postupuje z oblasti velkého trochanteru do oblasti malého trochanteru, intertrochanterické zlomeniny rovněž postihují trochanterickou oblast, jejich hlavní lomná linie je orientována přibližně kolmo na dlouhou osu diafýzy femuru a je lokalizovaná nad malým rochanterem mediálně a postupuje laterálně k laterální kortikalís bez postižení velkého trochanteru, subtrochanterické zlomeniny postihují subtrochanterickou oblast.



hod jednotlivých implantátů u jednotlivých typů zlomenin. Stabilní pertrochanterické zlomeniny jsou standardně a optimálně řešeny za pomoci DHS. Nestabilní pertrochanterické zlomeniny s vylomením posteromedialního fragmentu mediální kortikalís opory mohou být řešeny implantátem intramedulárním i extramedulárním. Zlomeniny

s porušením laterální stěny (kortikální kost od úponu m. vastus lateralis do úrovně uvažovaného vstupu krčkového šroubu implantátu), zlomeniny subtrochanterické a intertrochanterické zlomeniny s opačnou šikmostí linie lomu (reversed obliquity fractures) mají být ošetřeny intramedulárním implantátem [68–69]. U pertrochanterických zlomenin je ve Spojených státech v praxi zaznamenán trend stále častějšího užívání intramedulárních implantátů, aniž by však byla jednoznačně definována a prokázána jejich výhoda podle principu medicíny založené na důkazu [70–71].

Nerandomizovaná prospektivní studie českých autorů vyhodnocující osteosyntézu trochanterických zlomenin intramedulárním implantátem prokázala dobré výsledky při léčbě nestabilních pertrochanterických zlomenin a subtrochanterických zlomenin [72]. Rovněž v domácích retrospektivní studii výsledků léčby intramedulárním implantátem v souboru pacientů převážně s nestabilní pertrochanterickou zlomeninou bylo zaznamenáno 95% zhojení operovaných zlomenin [73]. Ve studii vyhodnocující retrospektivně komplikace osteosyntézy intramedulárním implantátem byla zaznamenána 4% reoperací [74]. Uvedené studie nebyly randomizované, poukazují však na velmi dobré výsledky léčby nestabilních pertrochanterických zlomenin. Řešení nestabilních pertrochanterických zlomenin za pomoci osteotomie a osteosyntézy předpokládá rekonstrukci mediální kortikální opory [75]. Při použití osteotomie u nestabilních extrakapsulárních zlomenin s osteosyntézou DHS nebo jiným implantátem nebyla podle některých autorů prokázána výhoda ve srovnání s běžnou repozicí osteosyntézou a kontrolovanou impakcí fragmentů dynamizací na implantátu [76].

Petrochanterické zlomeniny včetně nestabilních typů jsou s velmi dobrým výsledky řešeny PC C.P. (percutaneous compression plate) [77–78].

Časná pooperační péče

V časném pooperačním období je monitorována bolest a je adekvátně tlumena. Účinná analgezie v pooperačním období je spojena se snížením morbiditidy kardiiovaskulárního, respiračního a gastrointestinálního systému. Saturace kyslíkem je monitorována dokud je zaznamenávána tendence k hypoxémii, v případě hypoxemie je aplikován kyslík. Rovněž je u pooperačních pacientů monitorováno EKG k zaznamenání pooperační ischemie. Nerovnováha minerálů, zejména hyponatremie a hypokalemie jsou v pooperačním období časté v důsledku limitovaných renálních funkcí, což může být zhoršováno skladbou diuretik a nevhodnou infuzní léčbou. Rovnováha minerálů a hydratace pacienta jsou monitorovány. Krevní ztráty jsou hrazeny podle výsledků kontroly krevního obrazu. Zohledněny jsou ztráty pooperační a pooperační.

Časná mobilizace pacienta má být zahájena do 24 hodin, pokud to umožňuje celkový stav pacienta a stav operované končetiny. Chůze s oporou a s odlehčením operované končetiny je zahájena za doprovodu rehabilitačního instruktora. Po osteosyntéze je obvykle doporučováno nejméně 6 týdnů odlehčování operované končetiny, hojení zlomeniny je obvykle úplné za 3 měsíce od operace, v mnoha případech však pacienti nejsou schopni odlehčení končetiny, i v těchto případech musí být osteosyntéza stabilní. Po hemiarthroplas-

tice je rovněž doporučeno odlehčení na 6 týdnů, i v těchto případech je častá plná zátěž hned po výkonu, po totální náhradě je doporučeno odlehčení operované končetiny podle tolerance bolesti obvykle 6–12 týdnů.

Součástí časně pooperační péče je prevence obstrukce. Permanentní katetrizace moči v pooperačním období má být aplikována pouze v indikovaných případech.

Rehabilitace a propuštění

Duševní schopnosti pacienta před úrazem, mobilita a funkce jsou nejdůležitějšími faktory, které určují úspěch rehabilitace a napomáhají ke stanovení úrovně rehabilitace s ohledem na očekávané schopnosti pacienta. Kognitivní stav pacienta má vliv na funkční schopnosti, délku pobytu v nemocnici a výsledky rehabilitace. Rehabilitace směřuje k obnovení nezávislého pohybu a funkce. Zpočátku je kladen důraz na běžné denní činnosti jako oblékání, osobní hygienu, přemísťování. Úroveň chůze a rovnováha predikují funkční nezávislost.

Snahou je většinu pacientů původně z vlastního domova propuštět dle možností opět do domácí péče. Nesoběstační pacienti jsou překládáni do zařízení následné péče. Institucionalizovaní pacienti často se špatnou prognózou mohou být většinou po ošetření a krátkodobé hospitalizaci překládáni zpět do zařízení odkud byli přijati.

Osteoporóza a hojení zlomenin

Při hojení zlomenin je obnova strukturní geometrie a mechanických vlastností kosti zajištěna diferenciací a proliferací buněk, tvorbou organické kostní matrix a remodelací vytvořené kostní hmoty. Při nedostatku estradiolu se při hojení zlomenin u žen po menopauze svalek pomaleji mineralizuje a má nižší mechanickou odolnost. Ve vyšším věku je hojení zlomenin horší než u mladých osob a hlavní příčinou toho je pokles osteoblastogeneze a přežívání osteoblastů s věkem [79–80]. Při osteoporóze je v experimentálních modelech hojení zlomenin zpomalené, svalek má menší objem a mechanickou odolnost [81–84].

Pro hojení zlomenin má význam jednak dostatečný příjem bílkovin v potravě a jednak zásobení vitamínem D [85]. Během prvních 3 dnů po zlomenině koncentrace kalcitriolu v séru rychle klesá a hormon se akumuluje v místě zlomeniny [86]. Receptory pro kalcitriol jsou v jádrech osteoblastů a chondrocytů a obsahuje je i callus [87]. Experimentálně bylo prokázáno významně lepší hojení zlomenin při podávání kalcitriolu. V prvních 6 týdnech po fraktuře prox. humeru bylo hojení lepší při podávání vitamínu D [88].

Lepší hojení zlomenin bylo prokázáno také při léčbě kalcitoninem, jehož analgetický efekt umožňuje rychlejší mobilizaci nemocného [89–90]. Naopak podávání stroncium ranelátu hojení zlomenin neovlivnilo [91]. Vliv některých dalších léků na hojení zlomenin je zatím studován (statiny, litium, destičkový růstový faktor).

Pokud je osteoporóza léčena aminobisfosfonáty, tvoří se při zpomalené remodelaci větší callus, jehož mechanická odolnost je normální [92], nicméně v prvních 6 týdnech může být hojení fraktury zpomalené [93]. Opakované podávání menších dávek aminobisfosfonátu zpomaluje remodelaci hojící se kosti, protože funkce osteoklastů není dostatečná [94]. Vliv aminobisfosfonátů na hojení zlomenin při

osteoporóze indukované glukokortikoidy nebyl zatím důkladněji studován.

Osteoanabolická léčba teriparatidem [95] zlepšuje fixaci implantátu v kosti [96]. Byl také prokázán synergický účinek podávání parathormonu a zatěžování kosti [97]. Přesto se při podávání teriparatidu prokazuje v prvních 6 týdnech zrychlené hojení zlomeniny nezatěžované kosti (Collesovy fraktury). Synergický účinek podávání parathormonu a zatěžování kosti znovu potvrdil mnohokrát zdůrazňovanou nutnost a přínos včasné rehabilitace nemocných se zlomeninou [98].

Sekundární prevence zlomenin

Prevence nové zlomeniny horního konce stehenní kosti má být komplexní. Zahrnuje zlepšení kvality kostní tkáň, udržení či zlepšení pohybové aktivity, opatření v prevenci pádů a řešení vhodného sociálního zázemí. Ortoped a traumatolog se často jako první setkává se zlomeninou jako projevem osteoporózy. Jeho úkolem je nejenom ošetření zlomeniny proximálního femuru, ale také u pacienta doplnit zásobením proteiny, kalcium a vitamínem D a doporučit vhodnou rehabilitaci a následnou farmakologickou léčbu. U nemocných s nízkotraumatickou zlomeninou prox. femuru a tedy s vysokým absolutním rizikem další zlomeniny by ortopéd měl doporučit vyšetření a léčbu ve specializovaném osteologickém pracovišti.

Algoritmus ortopedické péče u pacientů se zlomeninou horního konce stehenní kosti

Pacienti se zlomeninou proximálního femuru mají být hospitalizováni, preoperačně zajištěni (interní vyšetření, extenze, prevence infekce a tromboembolické nemoci).

- Chirurgické řešení by mělo být zajištěno do 24 hodin (osteosyntéza, DHS, nitrodřeňové implantáty, cervikokapitální endoprotéza, totální endoprotéza), v případě osteosyntézy zlomeniny krčku femuru do 6 hodin.
- V pooperačním období má být zajištěno monitorování EKG, TK, bolesti, má být zajištěna saturace kyslíkem, úprava nerovnováhy minerálu, dieta s vysokým obsahem bílkovin a jednorázově podání 60 000 IU vitamínu D₃ [85].
- Pacient má být mobilizován do 24 hodin, pokud to umožňuje jeho celkový stav a stav operované končetiny. Mobilita, funkce a duševní schopnosti před úrazem určují po chirurgickém ošetření úspěch rehabilitace, délku hospitalizace a stupeň závislosti na dopomoci.
- Propuštění do domácího ošetření, zařízení následné péče nebo zpět do institucí má být provázeno zhodnocením rizika další zlomeniny a doporučením léčby osteoporózy nebo dalších vhodných vyšetření. Pacienti mají být propuštěni z ortopedického oddělení předání do dlouhodobé odborné péče spádového osteologického pracoviště. Jeho úkolem je zajistit vyšetření nutná pro diferenciální diagnostiku a vhodný způsob léčby pacienta. Pacienti mají být rovněž předáni do péče rehabilitačního pracoviště, kde po zhodnocení stavu pacienta jsou zajištěna indikovaná cvičení a prevence pádů.

Práce vznikla v rámci Výzkumného záměru MZd ČR 0002384101 a MZd ČR 000237280.

Literatura

- Vaculík J, Malkus T, Majerníček M, Podškubka A, Dungal P. Incidence zlomenin proximálního femuru. *Ortopedie*. 2007;1(2):62–8.
- Stepan JJ, Havelka S, Kambarská Z, Bernátová M. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Mineralstoffwechsel*. 2002;9(3):7–13.
- Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, Lips P, Haentjens P. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int*. 2004 Feb;15(2):87–94.
- Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int*. 2007 Jun;18(6):721–32.
- Koot VC, Peeters PH, de Jong JR, Clevers GJ, van der Werken C. Functional results after treatment of hip fracture: a multicentre, prospective study in 215 patients. *Eur J Surg*. 2000 Jun;166(6):480–5.
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res*. 2007 Mar;22(3):465–75.
- Davis FM, Woolner DF, Frampton C, Wilkinson A, Grant A, Harrison RT, et al. Prospective, multi-centre trial of mortality following general or spinal anaesthesia for hip fracture surgery in the elderly. *Br J Anaesth*. 1987 Sep;59(9):1080–8.
- Villar RN, Allen SM, Barnes SJ. Hip fractures in healthy patients: operative delay versus prognosis. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1986 Nov 8;293(6556):1203–4.
- Hefley FG, Jr., Nelson CL, Puskarich-May CL. Effect of delayed admission to the hospital on the preoperative prevalence of deep-vein thrombosis associated with fractures about the hip. *J Bone Joint Surg Am*. 1996 Apr;78(4):581–3.
- Perez JV, Warwick DJ, Case CP, Bannister GC. Death after proximal femoral fracture – an autopsy study. *Injury*. 1995 May;26(4):237–40.
- Bredahl C, Nyholm B, Hindsholm KB, Mortensen JS, Olesen AS. Mortality after hip fracture: results of operation within 12 h of admission. *Injury*. 1992;23(2):83–6.
- Hamlet WP, Lieberman JR, Freedman EL, Dorey FJ, Fletcher A, Johnson EE. Influence of health status and the timing of surgery on mortality in hip fracture patients. *Am J Orthop*. 1997 Sep;26(9):621–7.
- Holt EM, Evans RA, Hindley CJ, Metcalfe JW. 1000 femoral neck fractures: the effect of pre-injury mobility and surgical experience on outcome. *Injury*. 1994 Mar;25(2):91–5.
- Parker MJ, Handoll HH. Pre-operative traction for fractures of the proximal femur in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD000168.
- Levi N. Urinary tract infection and cervical hip fracture. *Int J Risk Safety Med*. 1998;11:41–4.
- Gillespie WJ, Walenkamp G. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(1):CD000244.
- Nelson CL, Green TG, Porter RA, Warren RD. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1983 Jun(176):258–63.
- Gillespie W, Murray D, Gregg PJ, Warwick D. Risks and benefits of prophylaxis against venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 May;82(4):475–9.
- Salvati EA, Pellegrini VD, Jr., Sharrock NE, Lotke PA, Murray DW, Potter H, et al. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 Feb;82(2):252–70.
- Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Awal KA, Milne AA, et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000305.
- Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000 Apr 15;355(9212):1295–302.
- Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(1).
- Powers PJ, Gent M, Jay RM, Julian DH, Turpie AG, Levine M, et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med*. 1989 Apr;149(4):771–4.
- Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH, Wiley AM. Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur. A phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation. *J Bone Joint Surg Br*. 1970 May;52(2):268–89.
- Borgstroem S, Greitz T, Van Der Linden W, Molin J, Rudics I. Anticoagulant Prophylaxis of Venous Thrombosis in Patients with Fractured Neck of the Femur; a Controlled Clinical Trial Using Venous Phlebography. *Acta Chir Scand*. 1965 May;129:500–8.
- Eriksson BI, Lassen MR. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2003 Jun 9;163(11):1337–42.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):338S–400S.
- Sorenson RM, Pace NL. Anesthetic techniques during surgical repair of femoral neck fractures. A meta-analysis. *Anesthesiology*. 1992 Dec;77(6):1095–104.

29. Parker MJ, Handoll HH, Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD000521.
30. Raaymakers EL, Marti RK. Non-operative treatment of impacted femoral neck fractures. A prospective study of 170 cases. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Nov;73(6):950-4.
31. Parker MJ, Myles JW, Anand JK, Drewett R. Cost-benefit analysis of hip fracture treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1992 Mar;74(2):261-4.
32. Parker MJ, Blundell C. Choice of implant for internal fixation of femoral neck fractures. Meta-analysis of 25 randomised trials including 4,925 patients. *Acta Orthop Scand*. 1998 Apr;69(2):138-43.
33. Hui AC, Anderson GH, Choudhry R, Boyle J, Gregg PJ. Internal fixation or hemiarthroplasty for undisplaced fractures of the femoral neck in octogenarians. *J Bone Joint Surg Br*. 1994 Nov;76(6):891-4.
34. Davison JN, Calder SJ, Anderson GH, Ward G, Jagger C, Harper WM, et al. Treatment for displaced intracapsular fracture of the proximal femur. A prospective, randomised trial in patients aged 65 to 79 years. *J Bone Joint Surg Br*. 2001 Mar;83(2):206-12.
35. Blomfeldt R, Tornkvist H, Ponzer S, Soderqvist A, Tidermark J. Comparison of internal fixation with total hip replacement for displaced femoral neck fractures. Randomized, controlled trial performed at four years. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Aug;87(8):1680-8.
36. Frihagen F, Nordsetten L, Madsen E. Hemiarthroplasty of internal fixation for intracapsular displaced femoral neck fractures: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007.
37. Keating JF, Grant A, Masson JM, Scott NW, Forbes JF. Randomized comparison of reduction and fixation, bipolar hemiarthroplasty, and total hip arthroplasty: Treatment of displaced intracapsular hip fractures in healthy older patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88:249-60.
38. Tidermark J, Ponzer S, Svensson O, Soderqvist A, Tornkvist H. Internal fixation compared with total hip replacement for displaced femoral neck fractures in the elderly. A randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Apr;85(3):380-8.
39. van Vugt AB, Oosterwijk WM, Goris RJ. Osteosynthesis versus endoprosthesis in the treatment of unstable intracapsular hip fractures in the elderly. A randomised clinical trial. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1993;113(1):39-45.
40. Rogmark C, Carlsson A, Johnell O, Sernbo I. A prospective randomised trial of internal fixation versus arthroplasty for displaced fractures of the neck of the femur: Functional outcomes for 450 patients at 2 years. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84:183-8.
41. Squires B, Bannister G. Displaced intracapsular neck of femur fractures in mobile independent patients: total hip replacement or hemiarthroplasty? *Injury*. 1999 Jun;30(5):345-8.
42. Kuokkanen HO, Suominen PK, Korkala OL. The late outcome of femoral neck fractures. *Int Orthop*. 1990;14(4):377-80.
43. Jalovaara P, Virkkunen H. Quality of life after primary hemiarthroplasty for femoral neck fracture. 6-year follow-up of 185 patients. *Acta Orthop Scand*. 1991 Jun;62(3):208-17.
44. Gebhard JS, Amstutz HC, Zinar DM, Dorey FJ. A comparison of total hip arthroplasty and hemiarthroplasty for treatment of acute fracture of the femoral neck. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 Sep;282:123-31.
45. Nilsson LT, Jalovaara P, Franzen H, Niinimäki T, Stromqvist B. Function after primary hemiarthroplasty and secondary total hip arthroplasty in femoral neck fracture. *J Arthroplasty*. 1994 Aug;9(4):369-74.
46. Garden RS. Malreduction and avascular necrosis in subcapital fractures of the femur. *J Bone Joint Surg Br*. 1971 May;53(2):183-97.
47. Swiontkowski MF, Hansen ST, Jr., Kellam J. Ipsilateral fractures of the femoral neck and shaft. A treatment protocol. *J Bone Joint Surg Am*. 1984 Feb;66(2):260-8.
48. Garden RS. Reduction and fixation of subcapital fractures of the femur. *Orthop Clin North Am*. 1974 Oct;5(4):683-712.
49. Banks HH. Nonunion in fractures of the femoral neck. *Orthop Clin North Am*. 1974 Oct;5(4):865-85.
50. Skinner P, Riley D, Ellery J, Beaumont A, Coumine R, Shafiqhian B. Displaced subcapital fractures of the femur: a prospective randomized comparison of internal fixation, hemiarthroplasty and total hip replacement. *Injury*. 1989 Sep;20(5):291-3.
51. Parker MJ, Tripuraneni G, McGreggor-Riley J. Osteotomy, compression and reaming techniques for internal fixation of extracapsular hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD000522.
52. Christie J, Robinson CM, Singer B, Ray DC. Medullary lavage reduces embolic phenomena and cardiopulmonary changes during cemented hemiarthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1995 May;77(3):456-9.
53. Wheelwright EF, Byrick RJ, Wigglesworth DF, Kay JC, Wong PY, Mullen JB, et al. Hypotension during cemented arthroplasty. Relationship to cardiac output and fat embolism. *J Bone Joint Surg Br*. 1993 Sep;75(5):715-23.
54. Yamagata M, Chao EY, Ilstrup DM, Melton LJ, 3rd, Coventry MB, Stauffer RN. Fixed-head and bipolar hip endoprostheses. A retrospective clinical and roentgenographic study. *J Arthroplasty*. 1987;2(4):327-41.
55. Emery RJ, Broughton NS, Desai K, Bulstrode CJ, Thomas TL. Bipolar hemiarthroplasty for subcapital fracture of the femoral neck. A prospective randomised trial of cemented Thompson and uncemented Moore stems. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Mar;73(2):322-4.
56. Dorr LD, Glousman R, Hoy AL, Vanis R, Chandler R. Treatment of femoral neck fractures with total hip replacement versus cemented and noncemented hemiarthroplasty. *J Arthroplasty*. 1986;1(1):21-8.
57. Eiskjaer S, Gelineck J, Soballe K. Fractures of the femoral neck treated with cemented bipolar hemiarthroplasty. *Orthopedics*. 1989 Dec;12(12):1545-50.
58. Wetherell RG, Hinves BL. The Hastings bipolar hemiarthroplasty for subcapital fractures of the femoral neck. A 10-year prospective study. *J Bone Joint Surg Br*. 1990 Sep;72(5):788-93.
59. Calder SJ, Anderson GH, Jagger C, Harper WM, Gregg PJ. Unipolar or bipolar prosthesis for displaced intracapsular hip fracture in octogenarians: a randomised prospective study. *J Bone Joint Surg Br*. 1996 May;78(3):391-4.
60. Marcus RE, Heintz JJ, Pattee GA. Don't throw away the Austin Moore. *J Arthroplasty*. 1992 Mar;7(1):31-6.
61. Bartonček J, Džupa V, Skala-Rosenbaum J, Pazdírek P. Zlomeniny krčku u dospělých – Souhrnný referát. *Úraz chir*. 2003;11(3).
62. Chan RN, Hoskinson J. Thompson prosthesis for fractured neck of femur. A comparison of surgical approaches. *J Bone Joint Surg Br*. 1975 Nov;57(4):437-43.
63. Unwin AJ, Thomas M. Dislocation after hemiarthroplasty of the hip: a comparison of the dislocation rate after posterior and lateral approaches to the hip. *Ann R Coll Surg Engl*. 1994 Sep;76(5):327-9.
64. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*. 1993 Nov 13;307(6914):1248-50.
65. Sikorski JM, Barrington R. Internal fixation versus hemiarthroplasty for the displaced subcapital fracture of the femur. A prospective randomised study. *J Bone Joint Surg Br*. 1981;63-B(3):357-61.
66. Ravikumar KJ, Marsh GD. Internal fixation versus hemiarthroplasty versus total hip arthroplasty for displaced subcapital fractures of femur – 13 year results of a prospective randomized study. *Injury* 2000;31:793-7.
67. Parker MJ, Handoll HH. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD000093.
68. Palm H, Jacobsen S, Sonne-Holm S, Gebuhr P. Integrity of the lateral femoral wall in intertrochanteric hip fractures: an important predictor of a reoperation. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Mar;89(3):470-5.
69. Gotfried Y. The lateral trochanteric wall: a key element in the reconstruction of unstable pertrochanteric hip fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Aug(425):82-6.
70. Anglen JO, Weinstein JN. Nail or plate fixation of intertrochanteric hip fractures: changing pattern of practice. A review of the American Board of Orthopaedic Surgery Database. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Apr;90(4):700-7.
71. Forte ML, Virnig BA, Kane RL, Durham S, Bhandari M, Feldman R, et al. Geographic variation in device use for intertrochanteric hip fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Apr;90(4):691-9.
72. Douša P, Bartonček J, Jehlička D, Skála-Rosenbaum J. Osteosyntéza trochanterických zlomenin proximálním femorálním hřebem (PFN Synthes). *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Česosl*. 2002;69:22-30.
73. Pavelka T, Kortus J, Linhart M. Osteosyntéza zlomenin proximálního femuru krátkým proximálním femorálním hřebem. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Česosl* 2003;70(31-38).
74. Pavelka T, Matejka J, Červenková H. Komplikace osteosyntézy krátkým proximálním femorálním hřebem. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Česosl*. 2005;72:344-54.
75. Čech O, Košťál R, Váchal J. Nestabilní pertrochanterické zlomeniny – jejich biomechanika, klasifikace a terapie. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Česosl* 2000;67:17-27.
76. Koval KJ, Zuckermann JD. Hip fractures: II. Evaluation and treatment of intertrochanteric fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 1994;2:150-6.
77. Janzing HM, Houben BJ, Brandt SE. The Gotfried Percutaneous Compression Plate versus the Dynamic Hip Screw in the treatment of pertrochanteric hip fractures: minimal invasive treatment reduces operative time and postoperative pain. *J Trauma*. 2002;52(293-298).
78. Krashennikoff M, Gramkow J, Trholm C, Gotfried PC. CP: a new method for osteosynthesis of intertrochanteric fractures of the femur. *Acta Orthop Scand*. 1998;280(Suppl):30-1.
79. Giannoudis P, Tzioupis C, Almkali T, Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. *Injury*. 2007 Mar;38 Suppl 1:S90-9.
80. D'Ipollito G, Schiller PC, Ricordi C, Roos BA, Howard GA. Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. *J Bone Miner Res*. 1999 Jul;14(7):1115-22.
81. Yingjie H, Ge Z, Yisheng W, Ling Q, Hung WY, Kwokui L, et al. Changes of microstructure and mineralized tissue in the middle and late phase of osteoporotic fracture healing in rats. *Bone*. 2007 Oct;41(4):631-8.
82. McCann RM, Colleary G, Geddis C, Clarke SA, Jordan GR, Dickson GR, et al. Effect of osteoporosis on bone mineral density and fracture repair in a rat femoral fracture model. *J Orthop Res*. 2008 Mar;26(3):384-93.
83. van der Poest Clement E, Patka P, Vandormael K, Haarman H, Lips P. The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture. *J Bone Miner Res*. 2000 Mar;15(3):586-93.
84. Goldhahn J, Suhm N, Goldhahn S, Blauth M, Hanson B. Influence of osteoporosis on fracture fixation – a systematic literature review. *Osteoporos Int*. 2008 Jun;19(6):761-72.
85. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate pro-

- ximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998 May 15;128(10):801–9.
86. Jingushi S, Iwaki A, Higuchi O, Azuma Y, Ohta T, Shida JI, et al. Serum 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ accumulates into the fracture callus during rat femoral fracture healing. *Endocrinology.* 1998 Apr;139(4):1467–73.
 87. Kato A, Bishop JE, Norman AW. Evidence for a 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor/binding protein in a membrane fraction isolated from a chick tibial fracture-healing callus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Mar 27;244(3):724–7.
 88. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Watjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D₃ supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004 Sep;75(3):183–8.
 89. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther.* 1989 Mar–Apr;11(2):205–9.
 90. Huusko TM, Karppi P, Kautiainen H, Suominen H, Avikainen V, Sulkava R. Randomized, double-blind, clinically controlled trial of intranasal calcitonin treatment in patients with hip fracture. *Calcif Tissue Int.* 2002 Dec;71(6):478–84.
 91. Cebesoy O, Tutar E, Kose KC, Baltaci Y, Bagci C. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine.* 2007 Dec;74(6):590–3.
 92. Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res.* 1996 Jan;14(1):74–9.
 93. Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J, et al. Long-term effect of in-cadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res.* 2001 Mar;16(3):429–36.
 94. McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, Amanat N, Szynda T, Little DG. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone.* 2008 Jun 3.
 95. Kakar S, Einhorn TA, Vora S, Miara LJ, Hon G, Wigner NA, et al. Enhanced Chondrogenesis and Wnt Signaling in PTH-Treated Fractures. *J Bone Miner Res.* 2007 Dec;22(12):1903–12.
 96. Andreassen TT, Fledelius C, Ejersted C, Oxlund H. Increases in callus formation and mechanical strength of healing fractures in old rats treated with parathyroid hormone. *Acta Orthop Scand.* 2001 Jun;72(3):304–7.
 97. Gardner MJ, van der Meulen MC, Carson J, Zelken J, Ricciardi BF, Wright TM, et al. Role of parathyroid hormone in the mechanosensitivity of fracture healing. *J Orthop Res.* 2007 Nov;25(11):1474–80.
 98. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1208–14.

5th International Conference on Children's Bone Health 23.–26. června 2009, West Road Concert Hall, Cambridge, UK

Cambridge je starobylé univerzitní město a administrativní centrum hrabství Cambridgeshire. Najdete jej asi 80 km severovýchodně od Londýna. Lidé v tomto regionu žili již v době bronzové, tisíc let před naším letopočtem. Z období římské nadvlády na začátku letopočtu pocházejí zbytky opevnění a zbudovaných cest. Po Římanech měli své sídlo v místě dnešního Cambridge Sasové. Význam osady narostl zejména po invazi Vikingů koncem devátého století. Když Anglii ovládl Vilém Dobyvatel, nechal na tomto strategickém místě v polovině jedenáctého století postavit hrad. Roku 1291 sem dorazili studenti, vykázání nepřátelskými obyvateli Oxfordu a založili univerzitu. Její věhlas vzrůstal, nicméně protože tady není katedrála, získává Cambridge oficiální statut města až v roce 1951.

Akademická půda zde utváří atmosféru na každém kroku. Ze století pamatujících solidních universitních budov vyznačuje zvláštní klid a člověk má pocit, že kam se obrátí, tam v nedávné či dřívější minulosti žil a pracoval některý z laureátů Nobelovy ceny. Památná místa převratných událostí nejsou nijak nápadná. Skromná deska na stěně jedné z laboratorních budov v šedivém obyčejném dvorku připomíná, že tu na jaře 1949 proběhla první počítačová operace na světě. A nemusí jít jen o zdi slovných vědeckých ústavů. V hospodě U orla se lze posadit na původní dřevěnou lavici, na níž si údajně v březnu 1953 mladí vědečtí pracovníci James Watson a Francis Crick objednali pivo a pak sdělili lidem v lokále, že objevili tajemství života. Přítomní se tehdy zasmáli a nevěřili jim, že přišli střizliví. Dnes však není pochyb, že objev DNA byl jedním z nejvýznamnějších vědeckých počinů minulého století. Historické koleje, jež po staletí poskytují azyl studentům i profesorům, jsou udržovány s citem a pečlivostí, které pohání britský smysl pro tradici. Monumentální stavby se zvenčí nijak nezměnily. Jejich čtvercová uzavřená nádvoří s dominující kaplí většinou zdobí po generace sestřihávaný trávník. V rohu vedle vchodu do Trinity College můžete zahlédnout okno, za nímž bydlel Isaac Newton. Já měl to štěstí, že jsem byl ubytován ve starobylé Selwyn College. Mohl jsem tedy na vlastní oči pozorovat, jak v prostorné jídelně s vysokým stropem, obložené masivním tmavým dřevem, která jakoby vypadla z filmu o Harry Potterovi, halasí dnešní studenti pod letitými portréty důstojně se tvářících děkanů.

Konferenci, která představuje nejvýznamnější světové setkání expertů v oblasti dětské osteologie, navštívilo na tři stovky účastníků. Hlavní sdělení byla svěřena dvaceti vyzvaným řečníkům zvučných jmen, navíc zaznělo 21 ústních prezentací vybraných prací. Další autoři během kongresu postupně vystavili 156 posterů. Českou republiku reprezentovali svými postery Skálová a Kutílek, Souček a Šumník.

Dovolte mi se s vámi podělit o některé zajímavé myšlenky přednášejících:

Je známo, že 90 % kostního minerálu získá plod ve třetím trimestru **gravidity**. Přestože ženské mléko má v případě předčasného porodu **nedonošeného dítěte** nedostatečný obsah živin a stopových prvků, je celkové množství kostní hmoty u těchto dětí v přímé úměře k jeho pozitivnímu množ-

ství. Kromě nutritivních faktorů jsou tedy zřejmě ve hře nějaké další látky v ženském mléce obsažené (Fewtrell MS, UK). Mateřská plazmatická koncentrace 25-OH vitamínu D je v pozitivním vztahu s obsahem minerálu ve skeletu novorozeného dítěte (Cooper C, UK). **Fyzická aktivita** u dětí může mít na kostní hmotu vliv celoživotní (McKay H, Kanada), ovšem podle jiných badatelů nemusí riziko fraktur v pozdní dospělosti nijak ovlivnit (Gafni RI, USA). Pozitivní a negativní vlivy na skelet se uplatňují po celý život a nemusí být trvalé. Nikdy tedy není pozdě se začít o svůj skelet starat.

Při terapii systémových chorob pojava se často objevuje **glukokortikoidy indukovaná osteoporóza**. Pro incidenci fraktur obratlů je pak důležitá kumulativní dávka steroidů, aktivita choroby na jejím začátku a pokles Z skóre výšky postavy měřené vsedě (Ward LM, Kanada).

Již v době diagnózy **akutní lymfoblastické leukémie** (ALL) má více než polovina dětí alespoň jednu kompresi obratle, stav bývá velmi často podceňen. Dále se uplatňují vedlejší účinky nutné léčby – negativní vliv na kostní tkáň má Prednison v celkové dávce nad 9 000mg/m²; Metotrexat nad 40 000mg/m²; ozáření lbi (nedostatek růstového hormonu, hypogonadismus), gonád a celého těla. Počet fraktur u ALL stoupá, ale mezi hodnotou denzity kostního minerálu (BMD) a zlomeninami není žádný definovaný vztah. Po léčbě ALL může BMD klesat nebo být i normální (Vogiatzi M, USA). Avaskulární nekrózy provázejí ALL hlavně u dětí do 10 let věku a jsou zdrojem bolesti nebo mohou vést ke kolapsu kloubu. Jejich výskyt také zřejmě není doceněn. Nejvhodnější metodou k jejich záchytu je celotělová magnetická rezonance, která není zatížena žádnou radiací a v tomto ohledu pracuje se senzitivitou 85–100 %. Je mnohem citlivější než klasické rtg zobrazení (které nenajde časné leze) nebo scintigrafie kosti (která neodhalí symetrické leze) (Miettunen PM, Kanada). Vznik avaskulárních nekroz bude asi multifaktoriální – souhrnem genetických předpokladů, vlivu chemoterapie, apoptózy osteoblastů a infekčních komplikací.

Nový je pohled na **obezitu**. Děti s nadváhou mají sice silnější kosti, hlavně dolních končetin, ovšem po korekci na aktuální hmotnost je kostní hmoty v podstatě méně a má horší mechanické vlastnosti. Vzestup poměru tuk/svalstvo vede k poklesu pevnosti kostí (Ducher G, Austrálie). Obezita také přispívá k rozvoji deficitu 25-OH vitamínu D (Z. Mughal, UK).

Hormony štítné žlázy působí cestou receptorů alfa a beta. V kostní tkáni převládá alfa, v centrálním nervovém systému beta receptor. Pro růst a zrání skeletu je receptor alfa nezbytný. Chybění receptorů alfa vede k poklesu kostního obratu a k osteoskleróze; při chybění receptorů beta stoupají hladiny tyreoidních hormonů a přes intaktní alfa receptor působí na kost, kde se rozvíjí osteoporóza. (Cheung M, UK). **Růstový hormon** působí více na svaly než na skelet. V kostní tkáni má účinek anabolický pro kortikální kost, ale jen málo ovlivní celkovou BMD. Izolovaný deficit růstového hormonu nevede k poklesu BMD ani ke frakturám a pro-

to nemá být na seznamu příčin osteoporózy uváděn (Högler W, Německo). Při **Turnerově syndromu** klesá zejména síla kortikální kosti a na stupni jejího úbytku má vliv menarche. Trabekulární kost postižena prakticky není (Holroyd C, UK).

Hojnost nových poznatků provází **parathormon (PTH)**. Hypoparatyreóza je u dětí jediný hormonální deficit neléčený přímou substitucí hormonu. Intenzivně se studuje kalcium – senzitivní receptor (**CaSR**), umístěný na povrchu příštitných tělísek. Aktivační mutace CaSR vede k poklesu kalcémie i plazmatické koncentrace PTH; inaktivační mutace způsobí hyperkalcémii a vzestup PTH. Léčba pomocí PTH není u dětí povolena z obavy rizika možnosti vzniku osteosarkomu. U dospělých se udává výskyt osteosarkomu při terapii PTH 1/250 000 paciento-roků. Jako substituční terapie by možná mohl být PTH v budoucnu použit i u dětí (autoimunní hypoparatyreóza, aktivační mutace CaSR) (Algrowe J, UK). Pokusy s rekombinantním PTH také proběhly na zvířecím modelu achondroplázie s mutací receptoru pro růstový faktor fibroblastů číslo 3 (**FGFR-3**) (Ueda K, Japonsko). Naproti tomu při familiární primární hyperparatyreóze je vhodná terapie kalcimimetiky, jak dokazuje kauzistika 13letého chlapce (G. Ariceta, Španělsko).

Růstový faktor fibroblastů číslo 23 (**FGF-23**) je hlavním regulátorem ztráty fosforu ledvinou. Při vzestupu fosfatémie zvyšuje fosfaturii a snižuje tvorbu kalcitriolu. PTH řídí fosfaturii ovlivněním Na-P kotransporterů II a III. Kromě toho stimuluje tvorbu kalcitriolu, což zpětnou vazbou vede ke vzestupu FGF-23 a posílení fosfaturie. Některé typy Fanconiho syndromu, jako je Dentova choroba nebo cystinóza, provází tzv. „proximal tubular mediated hypofosfatémia“, která je na FGF-23 nezávislá. Definice metabolické kostní nemoci při **chronickém selhání ledvin** by kromě dosavadních kritérií měla zahrnovat též postupně se zvyšující hodnoty FGF-23. Jeho vzestup možná hraje roli při chronickém selhání ledvin u rostoucího organismu a je zde nezávislým faktorem mortality (Langman C, USA).

Mezi vrozenými **hypofosfatemickými křivicemi** převládá forma **X-vázaná** s výskytem 1 : 20 000, způsobená některou ze 150 dosud popsaných mutací pro PHEX (phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome). Normální FGF-23 pak není endopeptidázou dostatečně štěpen. **Autosomálně dominantní** forma s frekvencí 1 : 100 000 znamená situaci, kdy mutovaný gen produkuje FGF-23, jenž štěpení odolává. **Autosomálně recesivní** typ zatím představuje 5 rodin s popsanými 70 izolovanými případy. Možná jde o inaktivační mutaci DMP-1 (dentin matrix protein). Mezi inaktivační mutace genu pro FGF-23 patří **osteoglofonická dysplázie** s kraniosynostózou a deformacemi kostí. Mosaiku aktivační mutace FGF-23 představuje **syndrom epidermálního nevu**. Získanou formu hypofosfatémie zastupuje **onkogenní hypofosfatemická osteomalacie** s výrazným poklesem plazmatické koncentrace kalcitriolu (Ward LM, Kanada). Přednášející znovu otevřeli otázku použití růstového hormonu v léčbě X-vázané hypofosfatemické křivice. Tříletou terapii podstoupilo 8 chlapců s malou postavou. Dalších 8 chlapců s toutéž diagnózou tvořilo kontrolní skupinu. U léčených byly zaznamenány významné přírůstky délky trupu i končetin (Schnabel D, Německo). Co se týče klasické **deficitní křivice**, nedochází k žádným převratným změnám. Platí známá doporučení

včasné a řádné suplementace vitamínem D a dostatečný přívod kalcia po celý dětský věk (J Pettifor, JAR). K nedostatku vitamínu D v populaci vede i rozšířené používání ochranných UV filtrů. Již faktor 8 sníží syntézu vitamínu D v kůži o 95 % (Z. Mughal, UK). Při posuzování laboratorních nálezů je třeba mít na paměti, že vzestup PTH v pubertě je do jisté míry fyziologický a nemusí vždy znamenat deficit vitamínu D a/nebo kalcia. Jeho potlačení v době pubertálního růstového spurtu není zrovna výhodné (A. Prentice, UK).

Řada sdělení byla věnována kostním dyspláziím. Vlastní dvojité zaslepenou studii na 231 dětech s **osteogenesis imperfecta (OI)**, léčenými risedronátem, předložil N. Bishop (UK). Zdánlivý vzestup počtu vertebrálních zlomenin byl způsoben pouze zvýrazněním již existujících fraktur při terapii stoupající mineralizaci. Zlomeniny, patrné při magnetické rezonanci, byly na klasickém rtg snímku ještě neviditelné. Fyzioterapeuti ze Sheffieldu předvedli prototyp chodítka pro nejmenší děti s OI. Kostrukce má výšku 28 či 32 cm a šířku 30 cm. Chodítka je dostatečně bezpečné, zohledňující proporce nemocných a dobře umožňuje nácvik chůze (Hill C, UK). Na myším modelu OI byla dokumentována terapie postižených embryí intrauterinním podáním zdravých buněk kostní dřeně. U léčených zvířat došlo k transformaci na formu mosaiky s mírnějším postižením skeletu po narození (Panaroni C, Itálie). Nesmírný zájem vzbudila první prezentace slibné terapie **hypofosfatázie** pomocí rekombinantní tkáňově nespecifické alkalické fosfatázy na pokusných zvířatech (N. Bishop, UK) a dokonce u několika dospělých i dětí (M. Whyte, USA). R. Padidela (UK) přednesl kauzistiku **Jansenovy metafyzární dysplázie**, způsobené aktivační mutací PTH/PTHrP receptoru a popsal úspěšné léčení takového pacienta bisfosfonáty. Pokud je u **osteopetrozy** indikována transplantace kostní dřeně, měla by se provést co nejdříve. Pak existuje šance na dobrou kostní remodelaci. Podle údajů CG Stewarda (UK) je ke konci května 2009 na světě oficiálně registrováno 13 193 706 nepřibuzných dárců kmenových buněk nebo buněk pupečníkové krve.

Nástin budoucích možností terapie i v dětské osteologii ukázal JC Netelenbos (Holandsko). Ve snaze využít inhibitory inhibitorů se ve hře objevuje sclerostin, sFRP1 (serum frizzle related protein 1), katepsin K nebo serotonin.

Závěrečná přednáška konference patřila čestnému hostu, prof. F. H. Glorieux z Montréalu, jehož lze dnes považovat za nestora dětské osteologie.

Všeobecně můžeme říci, že o dětech jako takových máme nedostatek doložených údajů. Situace matky v graviditě (její nutriční stav, saturace vitamínem D) a časné fáze postnatálního růstu představují vedle genetických předpokladů důležitý vklad do „kostního zdraví“. O skelet je však třeba pečovat po celý život, neboť tyto časné získané výhody lze do značné míry úspěšně promrhat.

Abstrakta přednášek i posterů mezinárodní konference v Cambridge můžete nalézt ve zvláštním čísle časopisu Bone (Vol. 45, Suppl. 2, July 2009).

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
Dětská klinika LF a FN v Hradci Králové

Ze světové literatury

J Clin Densitom. 2009 Jan-Mar;12(1):11–16.
Dual-Energy X-ray Absorptiometry Diagnostic Discordance Between Z-Scores and T-Scores in Young Adults.
 Carey JJ, Delaney MF, Love TE, Cromer BA, Miller PD, Richmond BJ, Manilla-McIntosh M, Lewis SA, Thomas CL, Licata AA.

Diagnostická kritéria pro postmenopauzální osteoporózu při vyšetření celotělovým kostním denzitometrem metodou dvouenergiové rtg absorpciometrie jsou, je-li nález vyjádřen pomocí T skóre, obecně známa. Validita těchto kritérií pro jiné populační skupiny včetně premenopauzálních žen a mladších mužů však stanovena není. Mezinárodní společnost pro klinickou denzitometrii (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) doporučuje u premenopauzálních žen a u mužů ve věku 20–49 let užívat raději Z skóre. Ovšem práce, které by potvrdily toto doporučení, neexistují. Autoři zjišťovali diagnostický souhlas mezi T skóre a Z skóre u kohorty 2 275 mužů a žen ve věku 20–49 let s použitím kritérií WHO z roku 1994 a ISCD z roku 2005. Souhlas mezi T a Z skóre byl jen nevýrazný (Cohenova kapka 0,53–0,75). Vyjádření nálezů pomocí Z skóre vedlo k významně nižšímu ($p < 0,001$) počtu nálezů „osteopenie“, „nízké kostní hmotě vůči věku“ a „osteoporózy“. 39 % procent nálezů hodnocených přístrojem Hologic (a 30 % nálezů hodnocených Lunarem) v případě vyjádření T skóre jako „osteoporóza“ bylo při použití Z skóre reklasifikováno na normální nález nebo „osteopenii“. Použití Z skóre místo T skóre významně snížilo počet premenopauzálních žen a mladších mužů s diagnózou nízké denzity kostního minerálu.

Am J Clin Nutr. 2009 Apr;89(4):1092–1098.
Vitamin D supplementation during Antarctic winter.
 Smith SM, Gardner KK, Locke J, Zwart SR.

Osoby s omezenou expozicí UV záření typu B, včetně posádek kosmických lodí, mohou trpět nedostatkem vitamínu D. V poslední době se ukazuje, že optimální sérová koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25-OHD) by měla dosahovat alespoň 80 nmol/l. Autoři posuzovali účinnost tří různých dávkovacích schémat pro vitamín D u osob s významným omezením expozice UV záření typu B. Jedná se o prospektivní, pět měsíců trvající, dvojité zaslepenou studii s náhodným výběrem. Proběhla v Antarktidě na polární stanici McMurdo během zimy, kdy se zde dopad UV paprsků rovná prakticky nule. Celkem 55 osob bylo náhodně rozděleno do tří skupin. První ($n = 18$) dostávala suplementaci 2 000 IU vitamínu D denně, druhá ($n = 19$) 1 000 IU denně a třetí skupina ($n = 18$) dostávala pouze 400 IU vitamínu D denně. Dalších 7 jedinců nebylo suplementováno nijak. Vzorky krve se všem zúčastněným odebíraly každé dva měsíce. Výsledky: Po pěti měsících od začátku suplementace byly u prvé skupiny dosaženy plazmatické koncentrace 25-OHD 71 ± 23 nmol/l; u druhé skupiny 63 ± 25 nmol/l a u třetí skupiny 57 ± 15 nmol/l. U osob nesuplementovaných klesla plazmatická koncentrace 25-OHD na 34 ± 12 nmol/l. Závěr: tato data lze použít ke stanovení doporuče-

ných dávek vitamínu D pro astronauty, polárníky a ostatní jedince, kteří nejsou dlouhodobě vystavení UV záření typu B, například nevycházející seniory.

J Clin Densitom. 2009 Apr-Jun;12(2):219–223
Postpartum Bone Status in Teenage Mothers Assessed Using Peripheral Quantitative Computed Tomography.
 Ward KA, Adams JE, Roberts SA, Mughal Z, Seif MW.

Těhotenství u mladistvých spadá do období, kdy by v mateřském skeletu mělo množství minerálu ještě narůstat.

Autoři ověřovali hypotézu, podle níž dospívající nastávající matky mohou mít vůči vrstevnicím pokles kostního minerálu a poškozenou mikroarchitektoniku kostní hmoty. Průřezové studie se zúčastnilo 17 mladistvých matek a 52 dívek kontrolní skupiny téhož věku a etnika. Porovnávány byly nálezy periferní kvantitativní komputerové tomografie a dvouenergiové rtg absorpciometrie na radiu, bederní páteři a v oblasti kyčle. Kromě toho bylo hodnoceno celkové tělesné množství kostního minerálu (whole body bone mineral content, WBBMC). U mladistvých matek je snížena denzita minerálu kortikální kosti na diafýze radia (střední odchylka $-1,3$ %; $p = 0,03$). Tytéž dívky mají WBBMC, korigované vůči velikosti postavy, snížené oproti kontrolám (střední odchylka $-4,0$ %; $p = 0,004$). WBBMC vůči danému množství měkkých tkání klesá ještě výrazněji (střední odchylka $-5,8$ %; $p = 0,02$). Žádné jiné statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami nalezeny nebyly. Mladistvé matky mají oproti svým vrstevnicím sníženou denzitu kortikální kosti. Lze tedy předpokládat, že gravidita v tomto věku může mít na budoucí stav skeletu nepříznivý vliv. Předpoklad však bude třeba ověřit dalšími studiemi – účastnice se velmi těžko získávají.

Am J Clin Nutr. 2009 Apr;89(4):1188–1196.
Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women.
 Tucker KL, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Qiao N, Hannan MT, Sripanyakorn S, Cupples LA, Kiel DP.

Je známo, že umírněné požívání alkoholu má na kostní tkáň blahodárný vliv. Nejsou však v tomto ohledu známy rozdíly mezi různými typy alkoholických nápojů. Autoři sledovali příjem alkoholu v odlišných nápojích ve vztahu k denzitě kostního minerálu (BMD) na třech místech v oblasti kyčle a na bederní páteři u 1 182 mužů, 1 289 postmenopauzálních žen a u 248 premenopauzálních žen z populační Framinghamské studie (věk 29–86 let).

Výsledky: Muži pili převážně pivo, ženy konzumovaly spíše víno. V porovnání s abstinenty měli muži, požívající 1–2 alkoholické nápoje (destilát či pivo) denně, vyšší BMD v oblasti kyčle (3,4–4,5 %). Postmenopauzální ženy, požívající více jak dva alkoholické nápoje denně, měly oproti abstinentkám vyšší BMD v oblasti kyčle i bederní páteře (5,0–8,3 %). Množství nad dvě dávky destilátu denně vedlo u mužů k významnému poklesu BMD v kyčli i na páteři (3,0–5,2 %). Po korekci na množství požitého silikonu se všechny rozdíly týkající se piva staly nevýznamnými, rozdí-

ly v ostatních zdrojích alkoholu významnosti nepozbyly. U premenopauzálních žen nedosáhly významnosti žádné sledované vztahy.

Závěry: Umírněné pití alkoholu může skeletu u starších mužů a postmenopauzálních žen prospívat. Nicméně dávky převyšující dva destiláty denně už u mužů vedou k poklesu BMD. Trend k užší vazbě mezi BMD a pivem či vínem napovídá, že kostnímu zdraví více prospívají jiné složky těchto nápojů než ethanol. V případě piva má svou roli silikon, to se však netýká vína ani destilátů.

Am J Cardiol. 2009 Mar 15;103(6):824–828.

Relation of bisphosphonate therapies and risk of developing atrial fibrillation.

Bunch TJ, Anderson JL, May HT, Muhlestein JB, Horne BD, Crandall BG, Weiss JP, Lappé DL, Osborn JS, Day JD.

Bisfosfonáty představují nejčastější způsob léčby nemocných s osteoporózou. Velké randomizované studie naznačily, že v souvislosti s touto terapií může stoupat riziko fibrilace síní (FS). Kontroverzní nálezy přiměly FDA zhodnotit ve vztahu k riziku kardiálních komplikací bezpečnostní profil celé skupiny bisfosfonátů. Byly zhodnoceny poznatky ze dvou velkých prospektivních databází (probíhající registr po sobě jdoucích nemocných, kteří podstoupili koronární angiografii a databázi Intermountain Healthcare health plans). Ze záznamů byla vyňata data o užívání bisfosfonátů a přítomnosti kardiiovaskulárních rizikových faktorů. Hlavní výstup představovaly FS, infarkt myokardu a úmrtí. V angiografické databázi (n = 9 623) byli nemocní léčení bisfosfonáty starší, častěji trpěli hypertenzí, měli v anamnéze infarkt myokardu, srdeční selhání a osteoporózu. U skupiny léčené bisfosfonáty během 1 481 ± 1 024 dní nebylo zvýšené riziko FS zjištěno (míra rizika 0,90; 95% interval spolehlivosti 0,48–1,68; p = 0,74). V databázi Intermountain Healthcare health plans (n = 37 485) byli pacienti léčení bisfosfonáty starší a častěji trpěli hyperlipidemií a osteoporózou. Během 1 667,5 ± 557 dní zde nebylo zjištěno zvýšené riziko FS (míra rizika 0,82; 95% interval spolehlivosti 0,66–1,01; p = 0,63). Ani v jedné databázi nedosáhl dlouhodobý podíl infarktu myokardu či mortality statistické významnosti. Lze tedy uzavřít, že dlouhodobé sledování více než 47 000 nemocných nenalezlo žádný vztah mezi terapií bisfosfonáty a výskytem FS. Předpokládá se, že zvýšené riziko arytmií, dokumentované některými pracemi, může být důsledkem faktu, že pacienti léčení bisfosfonáty jsou vyššího věku a mají více kardiiovaskulárních onemocnění.

Ageing Res Rev. 2009 Apr;8(2):122–127.

Viewpoint: dried plum, an emerging functional food that may effectively improve bone health.

Hooshmand S, Arjmandi BH.

Osteoporóza je invalidizující onemocnění, postihující obě pohlaví, s převahou žen. Jelikož v řadě zemí světa přibývá lidí ve vyšších věkových skupinách, narůstá také počet jedinců osteoporózou postižených. Hledání nefarmakologických možností léčby osteoporózy tak získává na významu. Je známo, že vedle stávajících léčebných postupů může riziko osteoporózy snížit vhodný životní styl a některé výživové faktory. Mezi nimi se podle posledních výzkumů v prevenci i terapii ztráty kostní hmoty uplatňují sušené

švestky (*Prunus domestica* L.). Studie na zvířatech a tříměsíční klinický pokus s dobrovolníky, provedený na pracovišti autorů, ukázaly, že sušené švestky mají příznivý vliv na parametry kostní hmoty. Podle výsledků na pokusných zvířatech se dvěma oddělenými modely osteopenie sušené švestky nejen brání ztrátě kostní hmoty, ale vedou i k její zpětné úpravě. Počáteční studie prokázala schopnost sušených švestek zabránit ztrátě kostní hmoty na femoru a bederních obratlích u zvířat po ovarektomii. V druhém pokusu, navozujícím situaci manifestované osteoporózy, byly krysy ovarektomovány a léčba začala až poté, kdy ke ztrátě kostní hmoty skutečně došlo. Dieta se sušenými švestkami vedla k úpravě denzity kostního minerálu na úroveň krysi kontrolní skupiny, byl zaznamenán i návrat architektiky trámce (počet, konektivita) k původním hodnotám. Podobně ovlivnily sušené švestky ztrátu kostní hmoty způsobenou imobilizací. Analýza denzity kostního minerálu a kostní struktury trámce pomocí mikrocomputerové tomografie ukázala, že sušené švestky zlepšily rekonvalescenci kostní tkáně během opětné pohybové aktivity po imobilizaci a měly účinek srovnatelný s parathormonem. K dispozici je už také tříměsíční klinický pokus u skupiny postmenopauzálních žen, při němž konzumace sušených švestek významně zvýšila laboratorní plazmatické ukazatele kostní formace – celkovou alkalickou fosfatázu, kostní izoenzym alkalické fosfatázy a inzulinu podobný růstový faktor I o 12, 6 a 17 %. Předložený článek sumarizuje dosavadní poznatky o příznivém vlivu sušených švestek na kostní hmotu u pokusných zvířat a lidí.

J Bone Miner Res. 2009 Aug;24(8): 1389–1397.

Higher Milk Requirements for Bone Mineral Accrual in Adolescent Girls Bearing Specific Caucasian Genotypes in the VDR Promoter.

Esterle L, Jehan F, Sabatier JP, Garabédian M.

Vyhýbání se mléku vede k nedostatečnému přírůstku kostního minerálu, zejména u evropských dívek. Autoři předpokládali, že na vztah mezi příjmem mléka a nárůstem kostní hmoty může mít vliv etnický specifický polymorfismus promotoru genu pro receptor vitamínu D (VDRp). U skupiny 117 zdravých evropských peri- a postmenarcheálních dívek (věk 14,9 ± 1,6 roku) hodnotili obsah (BMC) a denzitu (BMD) kostního minerálu v oblasti bederní páteře; množství požitého mléka a mléčných výrobků; laboratorní ukazatele kalciofosfátového metabolismu a polymorfismus VDRp. Skupina dívek byla sledována po čtyři roky. Na začátku studie se denní příjmy vápníku pohybovaly okolo 199 mg z mléka, 243 mg z mléčných produktů a 443 mg z ostatních zdrojů. U genotypu A/A (30 % v celé skupině) nebyl nalezen vztah mezi příjmem mléka a nárůstem kostní hmoty. Ovšem dívky s genotypem A/G nebo G/G měly oproti A/A podskupině nižší BMC (–13%, p = 0,031); BMD (–10 %, p = 0,004) a BMD Z skóre (–0,84 SD, p = 0,0003), pokud jejich příjem mléka klesal pod 260 ml denně. Negativní vliv nízkého příjmu mléka trval až do 19,0 ± 1,7 let. Výsledky vedou k závěru, že evropské dívky s genotypem A/G nebo G/G potřebují v porovnání s dívkami s A/A genotypem k optimálnímu nárůstu kostní hmoty obratlů během adolescence vyšší přísun mléka/kalcia. Genotyp A/A je přítomen u 30 % Evropanů a u 98 % příslušníků popula-

cí Asie a subsaharské Afriky. Různorodost VDRp genotypu zřejmě přispívá k etnickým rozdílům potřeby mléka a mléčných produktů k udržení kostního zdraví během dospívání.

Lancet. 2009 Apr 11;373(9671):1253–1263.

Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial.

Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN; HORIZON investigators.

Terapie glukokortikoidy je spojena se ztrátou kostní hmoty a vzestupem rizika zlomenin. Perorální léčba bisfosfonáty je schopna zvýšit denzitu kostního minerálu a snížit riziko vertebrálních fraktur, ale je spojena s nízkou compliance i adherencí. Autoři porovnávali účinnost terapie jednou intravenózní infuzí kyseliny zoledronové či denním podáváním perorálního risedronátu v prevenci a léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy. Metodika: jednorozhodná, dvojitě zaslepená head-to-head studie s náhodným výběrem proběhla v 54 centrech dvanácti evropských zemí, Austrálie, Hong Kongu, Israele a USA. Testována byla účinnost jednorázové intravenózní infuze 5 mg kyseliny zoledronové vůči denní léčbě 5 mg risedronátu per os. Celkem 833 pacientů náhodně dostalo zoledronát ($n = 416$) nebo risedronát ($n = 417$). Nemocní byli dále rozvrstveni podle pohlaví a zařazení do preventivní nebo terapeutické podskupiny podle trvání jejich léčby glukokortikoidy těsně před zahájením studie. V terapeutické podskupině zůstali ti, jejichž léčba trvala déle než tři měsíce (272 pacientů dostalo zoledronát a 273 risedronát); preventivní podskupina sestávala z těch, kteří byli kortikoidy léčeni méně než tři měsíce (144 osob pro každý typ bisfosfonátu). 62 nemocných z různých důvodů studii nedokončilo. Prvotní sledovaný cíl práce představovala procentuální změna denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře.

Výsledky: Léčba kyselinou zoledronovou zvýšila během jednoho roku denzitu kostního minerálu v bederní páteři sledovaných osob významně výše než risedronát, a to jak v podskupině terapeutické (průměrný rozdíl 1,36 %; 95% interval spolehlivosti CI 0,67–2,05; $p = 0,0001$), tak v podskupině preventivní (1,96 %; 95% CI 1,04–2,88; $p < 0,0001$). Nežádoucí účinky byly častější u zoledronátu, většinou v souvislosti s přechodnými symptomy během prvních tří dnů po infuzi. Mezi vážnější patřilo zhoršení reumatoidní artritidy u terapeutické a pyrexia u preventivní podskupiny.

Závěr: Jednorázová infuze kyseliny zoledronové je v prevenci a léčbě ztráty kostní hmoty způsobené glukokortikoidy možná účinnější a přijatelnější než denní léčba 5 mg risedronátu.

Eur J Endocrinol. 2009 Aug;161(2):251–257.

Long term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome.

Cleeman L, Hjerrild B, Lauridsen A, Heickendorff L, Christiansen J, Mosekilde L, Gravholt CH.

U mnoha žen s Turnerovým syndromem dochází k poklesu denzity kostního minerálu (BMD) a zvýšení rizika zlomeniny. V této prospektivní studii bylo cílem zachytit dlou-

hodobé změny BMD u žen s Turnerovým syndromem ve vztahu k biochemickým ukazatelům. Doba sledování dosáhla $5,9 \pm 0,7$ roku. Zúčastnilo se celkem 54 žen s Turnerovým syndromem, ve věku $43 \pm 9,95$ roku. Všechny dostávaly hormonální substituční léčbu a suplementaci kalcíem a vitamínem D. BMD byla měřena v oblasti bederní páteře, kyčle a na nedominantním předloktí. Biochemické parametry představovaly ukazatele kostní formace a resorpce, hlavní hormony, IGF-I a maximální spotřeba kyslíku.

Výsledky: BMD na předloktí, ultradistálním radiu a v oblasti kyčle se během sledování nezměnily. BMD ve třetině radia poklesla ($0,601 \pm 0,059$ versus $0,592 \pm 0,059$; $p = 0,03$), v obratlech bederní páteře se naopak zvýšila ($0,972 \pm 0,139$ versus $1,010 \pm 0,144$; $p < 0,0005$). Ukazatele kostní formace nedoznaly změn. Ukazatele resorpce kosti během sledování poklesly. Testosteron, plazmatické koncentrace IGF-I a maximální spotřeba kyslíku jsou u Turnerova syndromu významně sníženy.

Závěr: Dlouhodobé změny BMD jsou u Turnerova syndromu mírné. Mají-li zdravou životosprávu včetně substituční hormonální terapie a dostávají suplementaci kalcíem a vitamínem D, může být na většině vyšetřovaných míst u spolupracujících žen s Turnerovým syndromem udržována normální BMD.

Rheumatol Int. 2009 May 9.

Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis.

Ringe JD, Möller G.

Snahou práce bylo porovnat změny denzity kostního minerálu, vliv na persistenci a nežádoucí účinky u nemocných žen léčených pro postmenopauzální osteoporózu originálními přípravky (alendronát- Fosamax či risedronát-Actonel) a generickým alendronátem. Do této retrospektivní porovnávací analýzy byly zařazeny ženy, jejichž léčba byla zahájena 36–12 měsíců před hodnocením. 186 žen vytvořilo tři větve studie podle typu terapie: A – generický alendronát 70 mg jednou týdně; B – značkový alendronát (Fosamax) 70 mg jednou týdně; C – značkový risedronát (Actonel) 35 mg jednou týdně. Současně dostávaly všechny nemocné bazální terapii kalcíem 1 200 mg denně a vitamínem D 800 IU denně. Všechny zúčastněné měly počáteční denzitu kostního minerálu (BMD) bederních obratlů a v oblasti kyčle pod $-2,5$ (vyjádřeno pomocí T skóre), u některých byla pozitivní anamnéza vertebrálních a non-vertebrálních zlomenin. Analýza dat u 186 sledovaných ukázala za jeden rok průměrný vzestup BMD v bederní páteři (pro skupiny A, B, C) o 2,8; 5,2 a 4,8 %. Poměrné změny v oblasti kyčle činily pro skupiny A, B a C 1,5; 2,9 a 3,1 %. Na obou měřených místech se rozdíly, získané u skupin léčených originálními přípravky (B, C), statisticky nelišily. Změny však vždy byly významně vyšší než u skupiny s generickým alendronátem (A). Po dvanácti měsících setrvalo na léčbě 68 % nemocných skupiny A, 84 % žen ze skupiny B a 94 % pacientek skupiny C. Perzistence nemocných léčených generikem je významně nižší než u léčených originálními bisfosfonáty. Celkový počet žen, jež hlásily gastrointestinální nežádoucí účinky, dosáhl počtu 32 (A), 15 (B) a 9 (C).

Závěr: Autoři zaznamenali významně nižší nárůsty BMD bederní páteře a oblasti kyčle při podávání generického alendronátu ve srovnání s originálními bisfosfonáty. Příčiny, proč tento rozdíl činí 40–50 %, nejsou zatím známy. Přinejmenším částečně lze nižší účinek zdůvodnit nižší persisterací na generickém alendronátu, která mohla mít vztah k vyšší incidenci vedlejších gastrointestinálních účinků. Ostatními příčinami může být nižší biologická dostupnost nebo účinnost generického alendronátu.

Clin Exp Allergy. 2009 Jun;39(6):875–882.

Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children.

Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, Pekkanen J, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM.

Vitamín D má řadu imunologických funkcí a možná se uplatňuje i v prevenci alergických stavů. Autoři zkoumali vliv příjmu vitamínu D nastávající matkou během gravidity na riziko rozvoje astmatu, alergické rhinitidy či atopického ekzému u dětí s HLA-DQB1 ve věku pěti let. Zařazeno bylo 1 669 dětí. Průměrný příjem vitamínu D u jejich matek v graviditě činil 5,1 (SD 2,6) µg stravou a 1,4 (SD 2,6) µg z potravinových přídatků. Jen 32 % žen dostávalo přímo suplementaci vitamínu D. Po korekci vlivu ostatních faktorů se významný jeví příjem vitamínu D matkou z potravinových zdrojů, který má u dítěte nepřímo úměrný vztah k výskytu astmatu (hazard ratio 0,80; 95% interval spolehlivosti CI 0,64–0,99) a alergické rhinitidy (hazard ratio 0,85; 95% CI 0,75–0,97). Samotná suplementace vitamínem D neměla významný vztah k žádnému ze sledovaných stavů.

Závěr: Příjem vitamínu D matkou v graviditě z potravinových zdrojů může snížit riziko rozvoje astmatu či alergické rhinitidy u dítěte.

Am J Cardiol. 2009 Jul 1;104(1):122–124.

Comment in: Am J Cardiol. 2009 Jul 1;104(1):125–127.

Osteoporosis treatment and progression of aortic stenosis.

Skolnick AH, Osranek M, Formica P, Kronzon I.

Udává se, že pokles denzity kostního minerálu může být provázen zhoršením stavu při stenóze aorty (AS). Autoři předpokládali, že při léčbě osteoporózy se tedy může progres AS zpomalit. Porovnali 18 pacientů ze své echokardiografické databáze s AS a s léčenou osteoporózou (bisfosfonáty, kalcitonin či SERM) s 37 nemocnými s AS bez antiosteoporotické terapie. Předem vyloučeni byli všichni

jedinci s mitrální stenózou, náhradou aortální chlopně, selháním ledvin, onemocněním kalciového metabolismu nebo s levostrannou ventrikulární ejekční frakcí pod 40 %. Obě skupiny nemocných byly porovnatelné co do věku, pohlaví, renálních funkcí, hypertenze, užívání statinů, diabetu a kalcémie. Průměrná plocha aortální chlopně na začátku studie činila 1,33 cm² a u obou skupin se nelišila. Po 2,4 ± 1,0 roce představovaly průměrné roční změny plochy aortální chlopně u skupiny bez antiosteoporotické terapie –0,22 ± 0,22 cm², u léčených –0,10 ± 0,18 cm² (p = 0,025). Mezi mírou progresu AS a terapií osteoporózy byl odstupňovaný vztah. Multivariační statistická analýza zahrnující věk, pohlaví a použití statinů ukazuje, že významný vztah ke změně plochy aortální chlopně má pouze antiosteoporotická terapie.

Závěr: Zdá se, že léčba osteoporózy je významně a nezávisle spjata se zpomalením progresu aortální stenózy. Nálezy bude však třeba ověřit větší a prospektivní studií.

Ann Med. 2009 Jul 24;1–8.

Cannabinoids and the skeleton: From marijuana to reversal of bone loss.

Bab I, Zimmer A, Melamed E.

Aktivní součást marihuany, delta(9)-tetrahydrokanabinol, působí na CB1 a CB2 kanabinoidní receptory, čímž imituje účinky endogenních kanabinoidů. CB1 je neuronální receptor a zprotektovává kanabinoidní psychotropní účinky. CB2 se vyskytuje převážně v periferní tkáni a má význam zvláště za patologických stavů. Až dosud hlavní endogenní kanabinoidy, anandamid a 2-arachidonoylglycerol, byly v kosti detekovány v „mozkových“ koncentracích. Receptor CB1 je v kostní tkáni přítomen hlavně na zakončených sympatiku a reguluje adrenergní tonus, omezující kostní formaci. Receptor CB2 mají osteoblasty a osteoklasty, stimuluje kostní formaci a tlumí resorpci kosti. Protože u CB2 mutantních myší dochází spontánně ke ztrátě kostní hmoty, zdá se, že hlavní fyziologickou rolí CB2 je kontrola rovnováhy kostní remodelace a prevence ztráty kostní hmoty s postupujícím věkem. A vskutku, u lidí má polymorfismus CNR2 (genu kódujícího CB2) významný vztah k postmenopauzální osteoporóze. Preklinické studie prokázaly, že syntetický specifický agonista CB2 dokáže zvrátit pokles kostní hmoty po ovarektomii. Poznatky o kanabinoidních receptorech u laboratorních zvířat a u lidí tak postupně razí cestu k vývoji: 1) diagnostických metod k určení polymorfismu v CNR2, 2) kanabinoidních přípravků k terapii osteoporózy.

Osteocentrum nemocnice Jablonec nad Nisou

Osteologické pracoviště nemocnice v Jablonci nad Nisou je v činnosti od roku 1996. Koncem roku 2003 bylo zařazeno a schváleno výběrem SMOS jako osteocentrum pro celý Liberecký kraj. Osteocentrum je součástí interního oddělení nemocnice, jehož primářem je MUDr. Ivo Jörg, který se zasloužil o vznik osteologické ambulance a pak následně o vznik osteocentra.

Po stavebně-technické stránce i přístrojově je osteocentrum, stejně jako celá nově zrekonstruovaná nemocnice, dobře vybaveno. Zřizovatelem nemocnice je město, které každý rok poskytuje významné finanční částky do přístrojového vybavení. Přispělo také velkou finanční částkou na koupi nového celotělového denzitometru v roce 2006.

Naše osteocentrum je rozděleno, tak jako v mnoha jiných krajských osteocentrech, na dvě samostatné provozní jednotky – denzitometrické pracoviště a osteologickou ambulanci s možnou návazností nutné hospitalizace pacientů na interním oddělení nemocnice.

Denzitometrické pracoviště je vybaveno jedním celotělovým kostním denzitometrem. Prvním celotělovým denzitometrem byl denzitometr DXA-HOLOGIC QDR 2000. Pro dobrou spolupráci s výrobcem byl v roce 2006 zakoupen od téže firmy nový denzitometr DXA-HOLOGIC QDR Discovery W se všemi potřebnými typy softwarového vybavení. Kromě základních oblastí zájmu (AP lumbální páteř, proximální femur včetně programu Dual Hip, předloktí) máme i možnost celotělového snímání, morfometrie páteře (IVA) a automatické eliminace kovových náhrad endoprotéz kyčelního kloubu.

Denzitometrická měření provádějí dvě zkušené a kvalifikované zdravotní sestry. V rámci zkvalitnění a dostupnosti zdravotní péče se denzitometrická měření provádějí každý všední den od 8 do 18 hod. Denzitometrické vyšetření provádíme na doporučení indikujícího lékaře, v rámci preventivního programu zdravotních pojišťoven, nebo na vlastní žádost pacienta bez doporučení (denzitometrii si pak vyšetřovaný hradí sám). Standardně vyšetřujeme u každého pacienta bederní páteř, oba proximální femury a tam, kde není možno provést vyšetření v jedné z výše zmíněných oblastí, doplňujeme vyšetření předloktí. Po celou dobu existence jsou všechna měření archivována na optické disky. Od začátku roku 2009 v naší nemocnici existuje PACS, takže denzitometrické vyšetření a výsledky jsou odesílány do PACSu, a jsou tak přístupná i ostatním lékařům. Průměrná čekací doba pacientů na denzitometrické vyšetření je t.č. dva měsíce.

Osteologická ambulance

V osteologické ambulanci jsou naši pacienti komplexně vyšetřeni za účelem objasnění příčiny osteoporózy či jiné osteopatie. Kromě anamnestického a fyzikálního vyšetření provádíme podrobné laboratorní vyšetření ke zhodnocení celkového stavu a minerální homeostázy (FW, KO a dif, moč a sed, glykemie, urea, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, Ca ioniz., P, Mg, ALT, AST, ALP, GMT, cholesterol, TAG, elfo bílkovin, TSH, 25-OH vit D3, PTH, odpad Ca, P do moči / 24 hod, u mužů PSA, testosteron, event. panel na celiakii – t TgIgA, EMA IgA, gliadin IgG, IgA, nádorové markery, močový volný kortisol...) a stanovení markerů kostní remodelace



ALP – kostní izoenzym, osteocalcin, Beta CrossLaps). Velkou většinu laboratorních vyšetření provádí laboratoř – odd. klinické biochemie a hematologie naší nemocnice. Radiodiagnostické odd. nemocnice nám nabízí provést kromě běžných skiagrafičkových vyšetření, skiaskopická, sonografická, mammografická, CT vyšetření a nově i vyšetření MR. Osteologické pracoviště se stará o pacienty komplexně. Nemocní zůstávají v péči osteocentra. Týká se návrhu a vedení léčby, včetně preskripce léků, sledování účinnosti a NÚ léčby – (pravidelné kontroly u lékaře s kontrolním laboratorním vyšetřením a kontrolní denzitometrií v určených intervalech), edukace pacientů – dietní opatření, pohybová aktivita, prevence pádů, včetně možnosti nácviku cvičební jednotky na rehabilitačním odd. naší nemocnice. Klienty vybavujeme edukačním materiálem, který nám většinou zajišťují farmaceutické firmy, za což jim patří velký dík. Velkou výhodou v péči o naše pacienty je i možnost spolupráce s dalšími specializovanými ambulancemi a odděleními naší nemocnice – jako je endokrinologie, gastroenterologie, neurologie, nefrologie, chirurgie, rehabilitace, ortopedie, onkologie. Nutno zmínit i velmi dobrou spolupráci s neurochirurgickým odd. nemocnice v Liberci (pod vedením MUDr. Pavla Barsy), kam máme možnost odeslat pacienty k provedení perkutánní vertebroplastiky. V osteologické ambulanci pracují 2 lékaři a 1 zdravotní sestra.

Tým osteocentra:

Prim. MUDr. Ivo Jörg (specializace z vnitřního lékařství I a II),
 MUDr. Barbora Škývarová (specializace z vnitřního lékařství, všeobecné lékařství),
 MUDr. Marcela Dufková (specializace z vnitřního lékařství, rehabilitační lékařství),
 Dana Dudášová (zdravotní sestra, kvalifikovaná pracovnice pro obsluhu denzitometru),
 Jana Plhalová (zdravotní sestra, kvalifikovaná pracovnice pro obsluhu denzitometru),
 Martina Princová (zdravotní sestra).

MUDr. Barbora Škývarová

ESCEO-Amgen Fellowship Award 2010

The **E**uropean **S**ociety for **C**linical and **E**conomic Aspects of **O**steoporosis and **O**steoarthritis (ESCEO) is pleased to announce **four Osteoporosis Fellowship Awards**, courtesy of a grant of Amgen.

The intent of these awards is to provide support to eligible institutions to develop and enhance the opportunities for physicians or PhD's training for careers in Osteoporosis.

Recipients will be selected primarily on the basis of the quality of the research proposal outlined in the application. Only one application per fellow may be submitted.

The Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) will review the applications.

This fourth ESCEO-Amgen Fellowship Awards will be presented during the "Fellowship Awards Ceremony" at IOF WCO-ECCEO10. The recipients will **each receive \$ 50,000 for 1 year** to support their fellowship stipend. (Institutions may be asked to certify that funds will be applied towards stipend only. These funds are non-renewable).

All **awards applications** and supporting materials must be submitted **on or before March 08, 2010** through this website and by mail. Late or incomplete packages will not be considered. Applications will be notified of the committee's decision no later than March 29, 2010.

If you have any questions, please contact: Blandine Coulet
Piette Communication ECCEO's PR Agency
Tel. +32 (0)4 254 12 25
Email: blandine@piettecommunication.com

ESCEO-IOF/Servier Achievement Award – Pierre Delmas Prize

The **E**uropean **S**ociety for **C**linical and **E**conomic Aspects of **O**steoporosis and **O**steoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF) will present for the first time in 2010 the new **Pierre Delmas Prize**, with the support of Servier.

Pierre Delmas, Professor of Medecine and Rheumatology at the University of Lyon, France, Director of the INSERM research unit "Pathophysiology of Osteoporosis", was an outstanding scientist who directed essential basic and clinical research in metabolic bone diseases, particularly in osteoporosis and osteoarthritis.

He was the Founding President of the IOF.

Servier, an independant research-orientated pharmaceutical company with a long history of relationships with researchers and clinicians, particularly in the field of osteoporosis and osteoarthritis, is proud to participate, as sole sponsor, in the creation of the **Pierre Delmas Prize**.

The **Pierre Delmas Prize** will be awarded every year to an individual for **outstanding and major scientific contributions to the study of bone and mineral diseases**, and consists of a grant of **€ 40 000 and a medal**.

The prize Committee will be composed of remarkable Scientists chosen within the IOF Committee of Scientific Advisors and ESCEO Scientific Advisory Board. The first **Pierre Delmas Prize** will be granted in May 2010 in Florence during the IOF WCO – ECCO Congress.

Deadline for Applications: February 1, 2010

Application forms will be available: on the ESCEO website: www.esceo.org
on the IOF website: www.iofbonehealth.org
on the IOF-WCO website: www.iofwco-ecceo10.org
and on the Servier website: www.servier.com

Kalendář kongresů 2010

Clinical Osteoporosis 2010: An ISCD-NOF Symposium

10.–13. března 2010

San Antonio, Texas, USA

Blíže na www.clinicalosteoporosis.org**IBMS Davos Workshops**

14.–19. března 2010

Davos, Švýcarsko

Blíže na www.ibmsonline.org**9. Celostátní konference „Sekundární osteoporóza“**

8.–10. dubna 2010

Plzeň

Blíže na www.hillaryconsulting.com/Osteo2010.**Second Shoulder International Course (SIC)**

23.–24. dubna 2010

Zagreb, Chorvatsko

Blíže na www.siczagreb.org**IOF WCO-ECCEO10 – World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis**

5.–8. května 2010

Florencie, Itálie

Blíže na www.iofwco-ecceo10.org**37th European Symposium on Calcified Tissues**

26.–30. června 2010

Glasgow, UK

Blíže na www.ectsoc.org**XIII. Mezinárodní kongres slovenských a českých osteologů**

9.–11. září 2010

Bratislava, Slovenská republika

Informace pro členy SMOS

IOF prostřednictvím naší odborné společnosti poskytne pro členy SMOS **dvacet registrací zdarma na IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOF WCO-ECCEO 10), společnou akci, která se koná 5.–8. května 2010 ve Florencii.**

Nabídka zahrnuje: zdarma vstup na vědeckou část kongresu i do výstavních prostor; kongresovou tašku a visačku; jeden výtisk sborníku abstrakt; certifikát o účasti; vstup na welcome cocktail.

Úleva se netýká dopravy, ubytování či jiných nákladů s cestou spojených.

Kdo ze členů SMOS bude mít zájem nabídky využít, nechtě se obrátit na vědeckého sekretáře MUDr. J. Rosu (rosaj@mediscan.cz). Bude mu zaslán kód, který použije k osobní jednorázové online registraci.

Přihlášky nejsou omezeny časově, ale počtem dvaceti míst. Kromě členství ve SMOS v době přihlášení jiná kritéria nemáme. Žádosti budou vyřizovány v pořadí, v jakém přišly.

Milí čtenáři!

Přáli bychom si, aby pro vás rok 2010 byl radostný a úspěšný. Nechtě se vám daří ve vaší práci i v osobním životě.

Redakce



Autorům a recenzentům

Vážení přátelé,

dovolte nám, abychom z celého srdce poděkovali za přízeň, kterou jste v roce 2009 věnovali našemu časopisu.

Vám, kteří jste nelitovali času ani námahy, zpracovali jste a posílali redakci své rukopisy. Také Vám, kteří jste (a někdy opakovaně) vyhověli našim prosbám a přes velké pracovní vytížení byli tak laskaví a využili své bohaté odborné zkušenosti k vypracování zasvěcených a kvalifikovaných recenzních posudků.

Bez ochoty autorů v časopise publikovat a bez pečlivé snahy recenzentů zasláné texty svědomitě posoudit by se Osteologický bulletin prostě obejít nemohl. Pomáháte nám formovat jeho tvář, s níž se pak o čtenáře uchází.

Bude nám ctí, pokud s Vámi smíme počítat i do budoucna. Na další spolupráci s Vámi se upřímně těšíme.

Za redakci Osteologického bulletinu

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
šéfredaktor

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.
zástupce šéfredaktora

Pokyny pro autory

Redakce časopisu *Osteologický bulletin* (OB) přijímá příspěvky v češtině, slovenštině nebo angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopise *Osteologický bulletin* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbořením a závěry. Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uvede navíc číslo telefonu, faxu a své rodné číslo.

Příspěvky jsou doplněny souhrnem v češtině a angličtině. Anglický překlad souhrnu může dodat autor, jinak jej zajistí nakladatelství.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy a zkrátit rukopis, uzná-li za nutné (v případě zkrácení rukopisu bude vyžádán autorův souhlas). Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Zpracování rukopisu

Rukopis zasílejte redakci ve třech exemplářích. Po jeho recenzi a přijetí bude požadována jeho elektronická verze v některém ze standardních textových editorů, předaná elektronickou poštou nebo na příslušném médiu. To opatříte jménem autora (autorů) a názvem příspěvku. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekonečný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky I (malé l) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jména autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachování stručnosti co nejvýstižnější. Články k uveřejnění v angličtině zasílejte paralelně v češtině pro kontrolu překladu. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr.

Zkracování slov, zejména v nadpisech, se nedoporučuje. Pokud se nějaký výraz v textu často opakuje a autor uzná za vhodné jej zkrátit, uvede zkratku v závorce po jejím prvním použití. Všechny zkratky použité v textu vysvětlíte na konci článku na zvláštním listu zařazeném před seznam literatury.

Odkazy na literaturu v textu uvádějte čísla normální velikosti v závorkách. Seznam literatury je třeba sestavit v chronologickém (nikoli abecedním) pořadí podle odkazů v textu a očíslovat. V textu jsou odkazy na literaturu uváděny číslem odpovídajícím číslu citace v seznamu.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce v jazyce originálu, rok vydání, ročník, stránky; u monografií místo vydání, nakladatel, rok vydání a stránkový rozsah. Inicialy křestních jmen a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za značku oddělovací rok vydání, ročník a stránky se nedělá mezera.

Příklady:

Článek v časopise:

Schwartz PJ, Priori SG, Vanoli E, Zaza A, Zuanetti G. Efficacy of diltiazem in two experimental feline models of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:661–8.

(Je-li více autorů než čtyři, uveďte první tři a zkratku et al.).

Monografie:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York; Harper and Row, 1974:406.

Kapitola z monografie:

Streeter DD Jr. Gross morphology and fiber geometry of the heart. In: Berne RM, Sperelakis N, eds. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. Washington, D.C.: American Physiology Society, 1979:61–112.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců, obrázků, černobílých i barevných diapozitivů či fotografií. Tyto přílohy připojte volně na konec rukopisu v pořadí podle odkazů v textu. Nadpis tabulky se píše přímo nad tabulku, u ostatních (tj. u obrazové dokumentace) se popisky a legendy píšou na samostatný list. Obrazová dokumentace musí být přiložena v dokonalém provedení (vhodném pro tisk) – tj. originály a nikoli xerokopie pérovek nebo polotónových předloh, fotografie buď v diapozitivu, nebo na papíře. Všechny přílohy je třeba na zadní straně opatřit jménem prvního autora, zkratkou nadpisu práce, číslem stránky rukopisu, k níž se příloha vztahuje, a číslem, pod kterým je zmíněna v textu a pod kterým je uveden průvodní text. V textu označte místo, kam má být příloha zařazena, čtverečkem s označením přílohy (např. „obr. 1“). Totéž označení umístěte jako odkaz na přílohu do závorky v textu.

Příspěvky zasílejte na adresu redakce:

Trios, s. r. o.
redakce *Osteologického bulletinu*
Zakouřilova 142
149 00 Praha 4