

při hypogonadismu prokázala snížení rizika zlomenin obratlů (31), ale nikoliv snížení rizika neobratlových zlomenin. **Risedronát** (35 mg p.o. týdně) byl hodnocen ve dvouleté dvojité zaslepené randomizované studii v porovnání s placebem u 284 mužů s primární nebo hypogonadismem navozenou osteoporózou. Léčba risedronátem významně zvýšila BMD bederní páteře a krčku femuru (32). Léčba risedronátem v dávce 5 mg denně po dobu 2 let v otevřené randomizované studii u 316 mužů s primární nebo sekundární osteoporózou manifestovanou zlomeninami obratlů snížila výskyt nových obratlových zlomenin i neobratlových zlomenin ve srovnání s alfacalcidolem (v dávce 1 ug denně) (33). Risedronát byl účinný i při léčbě úbytku BMD a v prevenci zlomenin kyčle u mužů > 65 let věku, kteří utrpěli cévní mozkovou příhodu (34). Pro léčbu osteoporózy u mužů je dostupná dále **kyselina zoledronová**, která se aplikuje nitrožilně v dávce 5 mg v 15minutové infúzi 1x ročně. Účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové byla ověřena ve velké placebem kontrolované studii, která hodnotila riziko zlomenin po recentně prodělané nízkotraumatické zlomenině proximálního femuru (v kombinované mužské a ženské populaci, 1 619 žen a 508 mužů, průměrný věk 74,5 let) (35, 36). Léčba významně snížila výskyt nových klinických zlomenin, klinických zlomenin obratlů i neobratlových zlomenin a také úmrtnost ve srovnání s placebem. Následná analýza potvrdila, že léčba zvyšuje BMD v podobném rozsahu u mužů i u žen. V další placebem kontrolované studii u 1 199 mužů ve věku 50–85 let, s primární nebo hypogonadismem navozenou osteoporózou, bylo po 2 letech léčby kyselinou zoledronovou dosaženo 65% snížení relativního rizika jedné nebo více nových morfometrických vertebrálních fraktur (37). Studie s různými BP u mužů ukázaly, že muži s nízkými koncentracemi testos-

teronu v séru odpovídali na léčbu BP obdobně jako muži s normální hladinou testosteronu. V současné době lze u mužů s osteoporózou (T-skóre  $\leq -2,5$  nebo nízkotraumatická zlomenina) podávat všechny p.o. aminobisfosfonáty a v základní úhradě i kyselinu zoledronovou. Kyselinu zoledronovou lze užít ve zvýšené úhradě u pacientů při kontraindikaci p.o. BP nebo u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin užívajících p.o. glukokortikoidy (při T-skóre  $< -1,5$ ).

### Bezpečnost léčby

Provedené studie u mužů ani hlášení z klinické praxe nepřineslo jiné specifické nežádoucí účinky vzhledem k pohlaví. Léčba p.o. BP může způsobit dyspepsii, nauzeu, zvracení a bolesti břicha, zejména v epigastriu v důsledku *lokální iritace nebo ulcerace jícnu a žaludku*. Riziko je u pacientů s dysfagií, při onemocnění jícnu a gastroduodena. Riziko mohou zvyšovat současně podávaná nesteroidní antirevmatika. Léčba p.o. BP není vhodná u pacientů s anamnézou krvácení do GIT v posledním roce a při zvýšeném riziku tohoto krvácení např. při antikoagulační léčbě. U i.v. forem BP vzniká, zejména po 1. aplikaci tzv. *reakce akutní fáze* (horečka, bolest hlavy, nauzea, bolesti kostí, myalgie a artralgie) s ústupem do 1–3 dnů. Před aplikací BP je vždy nezbytné upravit případnou hypokalcemii, hypomagnezémii nebo hypovitaminózu D (vyločit malabsorpci nebo hypoparatyreózu) a po celou dobu léčby BP zajistit dostatečný denní příjem vápníku a vitamínu D. Ojedinele byly hlášeny případy *poškození funkce ledvin a akutní selhání ledvin* po podání kys. zoledronové. Opatrnost je nezbytná především u pacientů s již existující renální nedostatečností a při současné léčbě diuretiky nebo nefrotoxicými léky. Podávání kys. zoledronové se nedoporučuje

**Tab. 9.** Účinnost a nežádoucí účinky farmakologické léčby osteoporózy u mužů

Léčivo	Dávkování	BMD	Zlomeniny		Nežádoucí účinky
			obratlů	neobratlové	
<b>Alendronát</b>	70 mg/týdně p.o.*	+	±	NS	Iritace (ulcerace) jícnu a žaludku, artralgie a myalgie (vzácně)
<b>Risedronát</b>	35 mg/týdně p.o.	+	±	NS	**ONJ a atypické zlomeniny (vzácně)
<b>Zoledronová kys.</b>	5 mg/ročně i.v.	+	+	NS	Flu-like symptomatika, hypokalcemie (vzácně), zhoršení funkce ledvin až renální selhání (vzácně), **ONJ a atypické zlomeniny (vzácně)
<b>Denosumab (anti-RANKL)</b>	60 mg/6 měsíců s.c.	+	± <sup>a</sup>	NA	Ekzém, celulitida, hypokalcemie# (vzácně) „Rebound fenomén“ po vysazení ztráta BMD s rizikem obratlových zlomenin (viz text) **ONJ a atypické zlomeniny (vzácně)
<b>Teriparatid (PTH 1–34)</b>	20 µg/denně s.c. (doba léčby 24 měsíců)	+	± <sup>b</sup>	NA	Hyperkalcemie (vzácně); nauzea, závratě, cefalea (vzácně)

**BMD:** Bone Mineral Density; +: prokázaný účinek; ±: sekundární endpoint nebo metaanalýza; NS: nesignifikantní, NA: nedostatek údajů; a) snížení rizika obratlových zlomenin u mužů s karcinomem prostaty na androgen deprivační léčbě; b) údaje získané z observační studie po 30 měsících sledování po ukončení léčby; \*alendronát byl validován ve studiích jako denní orální dávka 10 mg, nyní se užívá jako týdenní orální dávka 70 mg, ekvivalence těchto dávkovacích režimů byla dokumentována u žen; RANKL: ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B

**# Riziko i symptomatické hypokalcemie** je zejména u pacientů s deficitem vitamínu D, chronickou nedostatečností ledvin, s malabsorpcí nebo s hypoparatyreózou. Nejnížší kalcemie se vyskytuje přibližně 7–10 dní po podání denosumabu. Pacienti s predispozicí k hypokalcemii (tj. při GF < 30 ml/min) by měli být kontrolováni a dostatečně suplementováni vitamínem D a vápníkem. **\*\*ONJ: osteonekróza čelisti.** Riziko ONJ je při léčbě BP nebo denosumabem u pacientů léčených pro osteoporózu jen hraničně zvýšené oproti incidenci ONJ v běžné populaci. Etiologie ONJ je multifaktoriální a vliv BP nebo denosumabu je pouze jedním faktorem (útlum kostní remodelace a toxický účinek BP). Riziko ONJ ale narůstá (1–15%) v závislosti na dávce BP u pacientů s metastazujícími karcinomy, kteří jsou léčeni vysokými dávkami i.v. BP nebo denosumabem. Léčbu BP, zejména parenterálními a denosumabem, se nedoporučuje podávat před invazivními stomatologickými výkony (extrakce, implantáty), případně léčbu odložit po zhojení. V případě již probíhající antiresorpční léčby je doporučeno výkon zajistit antibiotiky a dodržet zásady prevence ONJ během výkonu. **\*\* Za atypické zlomeniny** se považují zejména subtrochanterické zlomeniny (nebo zlomeniny v diafýze femuru distálně od malého trochanteru), které vznikly po nepřiměřeně malém traumatu nebo atraumaticky u pacientů léčených dlouhodobě BP nebo denosumabem. Opatrnost je nutná zejména u pacientů s nízkou kostní přestavbou už před zahájením léčby, např. při léčbě glukokortikoidy. Bilaterální fraktury se uvádějí u více než 40% pacientů s atypickou zlomeninou. Atypické zlomeniny mohou vznikat i v jiných místech skeletu (popisují se jako únavaové či stresové zlomeniny s periostální reakcí). Hojení těchto zlomenin je opožděné. Až 2/3 pacientů s atypickou zlomeninou femuru uvádějí prodromální bolesti kosti trvající řadu měsíců. Podobné zlomeniny se popisují i u pacientů léčených glukokortikoidy nebo při osteopetroze a hypofosfatázii. Pokud se prokáže atypická zlomenina (podle morfologických kritérií), je to důvodem pro vysazení antiresorpční léčby.