Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

AUTOREFERÁT DIZERTAČNÍ PRÁCE

Zlomenina proximálního femuru. Výsledky léčby. Sekundární prevence vzniku nových zlomenin proximálního femuru po zlomenině kontralaterálního proximálního femuru.

MUDr. Jan Vaculík

2017

Doktorské studijní programy v biomedicíně
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: preventivní medicína
Předseda oborové rady: doc. MUDr. Alexander M. Čelko, CSc.

Školicí pracoviště: Dizertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorského studia biomedicíny v oborové radě Preventivní medicína. Práce vznikla na pracovišti Ortopedické kliniky IPVZ, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce a v Ústavu epidemiologie 3. LF UK Praha.

Autor: MUDr. Jan Vaculík

Školitel: Prof. MUDr. Valér Džupa, CSc.

Školitel konzultant: Doc. MUDr. Alexander M. Čelko, CSc.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne....

Obhajoba se koná dne...v...hod. kde....

S dizertací je možno se seznámit na děkanátu 3. LF UK, Ruská 87, Praha 10

Obsah

Souhrn 4
Summary 6

1. Cíl práce 8
2. Úvod 9
2.1 Rozvaha 9
2.2 Epidemiologie nízkotraumatických zlomenin 9
2.3 Riziko vzniku zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru po zlomenině proximálního femuru 12
2.4 Stanovení rizika zlomeniny za použití systému FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) 13
2.5 Jiné rizikové faktory vzniku zlomeniny proximálního femuru 14
2.5.1 Tloušťka kortikální kosti proximálního femuru, ložiskově zvýrazněná osteoporóza 14
2.5.2 Pentosidin 15
3. Sekundární prevence zlomenin po zlomenině proximálního femuru 16
3.1 Dosavadní stav prevence zlomenin 16
3.2 Ortopedická péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti. Doporučené postupy. 17
3.3 Následná osteologická péče o pacienty s nízkotraumatickou zlomeninou horního konce stehenní kosti. Doporučený postup. 17
3.3.1 Účinky suplementace vápníkem a vitaminem D 18
3.3.2 Účinky farmakologické léčby 19
3.3.3 Aspekty výživy, prevence pádů, snížení jejich rizika a jejich následků. 20
3.3.4 Algoritmus osteologické péče 20
4. Materiál a metody 21
4.1 Soubor pacientů 21
4.2 Vyšetření a doporučení 23
4.3 Sledování 24
4.4 Statistická analýza 24
5. Výsledky 24
6. Diskuze 28
7. Závěry 29
8. Literatura 29
9. Seznam publikací 39
9.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace 39
9.1.1. s IF 39
9.1.2 bez IF 39
9.2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace 40
9.2.1. s IF 40
9.2.2. bez IF 40

Souhrn

Nízkozátěžové zlomeniny proximálního femuru jsou z nízkozátěžových zlomenin nejzávažnější z hlediska ztráty soběstačnosti, nárůstu mortality a rovněž z ekonomického hlediska. Po zlomenině proximálního femuru dochází k nárůstu rizika vzniku dalších nízkozátěžových zlomenin včetně zlomenin kontralaterálního proximálního femuru. Zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru bývají spojovány s ještě vyšší mortalitou ve srovnání se zlomeninou prvního proximálního femuru. Přibližně polovina pacientů se zlomeninou proximálního femuru, již prodělala jinou nízkozátěžovou zlomeninu. Ani u těchto pacientů převážně není léčena osteoporóza, prevence zlomenin u těchto pacientů nebývá zahájena. Pacienti po nízkozátěžové zlomenině si často nejsou vědomi příčin vzniku zlomeniny a nevědí, že je možné preventivními opatřeními snížit riziko vzniku dalších zlomenin. Pacienti s nízkozátěžovou zlomeninu převážně trpí chronickými nemocemi a značná část těchto pacientů trpí kognitivními poruchami. Ze strany praktických lékařů převážně nebývá léčba k prevenci zlomenin poskytována, i když je dostupný dostatek důkazů o účinnosti preventivních opatření. Za účelem sjednocení postupu při prevenci zlomenin byly vypracovány doporučené postupy k prevenci zlomenin po zlomenině proximálního femuru, které byly přijaty odbornými společnostmi.

Cíl: Cílem naší práce bylo ověřit, zda odborné individuální doporučení pacientům a praktickým lékařům po zlomenině proximálního femuru, které bylo součástí propouštěcí zprávy pacienta po chirurgickém ošetření zlomeniny, vede k lepší léčbě osteoporózy a k lepší prevenci zlomenin.

Metody: Součástí doporučení je individuální hodnocení rizika vzniku dalších nízkozátěžových zlomenin a hodnocení rizika vzniku zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru. Účinnost doporučení ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů se zlomeninou proximálního femuru bez individuálního doporučení byla založena na srovnání množství pacientů, kterým byla zajištěna a poskytnuta jednotlivá doporučená vyšetření, a na množství pacientů, kteří podle doporučení byli léčeni vitaminem D, vápníkem a antiosteoporotickým preparátem.

Výsledky: Do kontrolní skupiny pacientů bez individuálního doporučení bylo zařazeno 111 pacientů. Do skupiny pacientů s individuálním doporučením bylo zařazeno 96 pacientů. V průměru 5,3 ± 1,2 měsíce po propuštění po ošetření zlomeniny byl pacientům rozeslán dotazník s dotazy na splnění jednotlivých doporučených vyšetření a s dotazy na plnění doporučené léčby. Pacienti, kteří neodeslali zpět vyplněný dotazník, byli kontaktováni telefonicky. Získali jsme vyplněné dotazníky od 44 % pacientů ze skupiny bez individuálního doporučení a od 49 % pacientů ze skupiny s individuálním doporučením. Spolu s telefonickými kontakty jsme celkem kontaktovali 78 (70,3 %) pacientů ze skupiny bez individuálního doporučení a 68 (70,8 %) pacientů ze skupiny s individuálním doporučením. Rozdíly v počtech poskytnutých vyšetření mezi skupinami pacientů nebyly významně rozdílné. Denzitometrické vyšetření nebo vyšetření na osteologické ambulanci bylo poskytnuto 7 (14,3 %) pacientům ze skupiny bez individuálního doporučení a 7 (14,9 %) pacientům ze skupiny s individuálním doporučením. Obdobně nebyly významné rozdíly v počtech pacientů, kterým byla nově podávaná léčba vitaminem D, vápníkem a antiosteoporotickým preparátem. Ve skupině bez individuálního doporučení bylo vitaminem D nově léčeno 15 pacientů (30,6 %) a ve skupině s individuálním doporučením 20 (42,6 %) pacientů. Antiosteoporotickým preparátem byli nově léčeni ve skupině bez individuálního

doporučení 3 (6,1 %) pacienti a ve skupině s individuálním doporučením 5 (10,6 %) pacientů. Z 207 pacientů v obou skupinách 75 (36,2 %) pacientů nemělo zájem o další péči, 45 (21,7 %) pacientů požadovalo další vyšetření a léčbu.
Závěr: Individuální doporučení k vyšetření a léčbě osteoporózy adresované praktickým lékařům po chirurgické léčbě zlomeniny proximálního femuru mělo malý účinek na preventivní léčbu. Vedle částečného nezájmu pacientů je dostupnost potřebných vyšetření a léčby limitována preskripčním omezením antiosteoporotických léků a motivací praktických lékařů.

Summary

In terms of loss of independence, mortality and their economic impact, proximal femoral fractures are the most serious of all low energy fractures. They heighten the risk of further low energy fractures including contralateral proximal femoral fracture. Fracture of the contralateral proximal femur is associated with higher mortality than fracture of the first proximal femur. Approximately half of proximal femoral fracture patients have already suffered a low energy fracture. In most cases, even these patients are not treated for osteoporosis and no course of action is undertaken to prevent further fractures. Patients suffering low energy fractures are often not aware of the causes of the fracture and do not know that by preventative measures it is possible to reduce risk of further fractures. Patients with low energy fractures frequently suffer from chronic diseases and a significant number of these patients suffer from cognitive impairment. In most cases, treatment by general practitioners to prevent fractures is not provided although there is considerable evidence showing the effectiveness of preventative measures. With a view to unifying approaches to prevention, guidelines for fracture prevention after proximal femoral fracture have been established, endorsed by professional organizations.
Aim: The goal of our study was to verify whether giving specialist individual recommendations to proximal femoral fracture patients and their general practitioners as part of their discharge report after surgical fracture management would lead to better osteoporosis management and better fracture prevention.
Methods: Assessment of individual low energy fracture risk and contralateral hip fracture risk was part of the recommendation. The usefulness of the recommendations in comparison with a control group of patients with proximal femoral fracture was evaluated by comparing patients in whom the recommended examinations had been secured and provided, and patients who according to recommendations were treated with vitamin D, calcium and antiosteoporotic preparations.
Results: 111 patients were included in the control group without individual recommendation. 96 patients were included in the group with individual recommendation. On average 5.3 months (± 1.2 months) following discharge after surgical fracture management, a questionnaire including questions on the implementation of recommended examinations and recommended treatment was sent to patients. Patients who did not return the questionnaire were contacted by phone. The questionnaire was filled out by 44 % of patients from the group without individual recommendation and 49 % of patients from the group with individual recommendation. Including the phone calls, we were able to contact 78 patients (70.3 %) from the group without individual recommendation and 68 patients (70.8 %) from the group with individual recommendation. There was no significant difference between the groups in the number of examinations provided. Densitometric examination or examination by a bone specialist was provided to 7 patients (4.3 %) from the group without individual recommendation and to 7 (14.9 %) patients from the group with individual recommendation. Similarly, there were no significant differences in numbers of patients who were newly treated with vitamin D, calcium and antiosteoporotic preparations. In the group without individual recommendation, 15 (30.6 %) were newly treated with vitamin D and in the group with individual recommendation, the figure was 20 (42.6 %). Antiosteoporotic preparation was newly provided to 3 patients (6.1 %) from the group without individual recommendation

and to 5 patients (10.6 %) from the group with individual recommendation. Of 207 patients from both groups, 75 (36.2 %) were not interested in further care, 45 (21.7 %) patients asked for further examination and treatment.
Conclusion: Individual recommendations to examine and treat osteoporosis addressed to general practitioners after surgical treatment of proximal femoral fracture had little effect on preventative treatment. The availability of necessary examinations and treatment is limited not just by some patient apathy, but also by prescription limitations and by the motivation of general practitioners.

1. Cíl práce

Vznik nízkotraumatické zlomeniny proximálního femuru zvyšuje riziko vzniku dalších nízkotraumatických zlomenin včetně zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru. U poloviny pacientů přijatých se zlomeninou proximálního femuru se již dříve vyskytla jiná nízkozátěžová zlomenina [123]. Následky po zlomenině proximálního femuru ve srovnání s jinými nízkozátěžovými zlomeninami jsou pro pacienta nejzávažnější [23]. Do 5 let po zlomenině proximálního femuru dojde k výskytu zlomeniny druhostranného proximálního femuru v 8,2 % případů [12]. Nejvyšší riziko vzniku zlomeniny druhostranného proximálního femuru je bezprostředně po chirurgickém řešení zlomeniny prvního proximálního femuru a následně klesá v průběhu následujících let. Prevence je proto nejúčinnější, je-li zahájena bezprostředně po diagnóze zlomeniny prvního proximálního femuru. Tato možnost však převážně není po traumatologickém ošetření využita. Naše práce měla následující cíle:

a) vytvoření přehledu epidemiologie zlomenin proximálního femuru

b)v praxi aplikace standardizovaných doporučení sekundární prevence zlomenin po zlomenině proximálního femuru a tím i prevence vzniku zlomeniny druhostranného proximálního femuru. Doporučené postupy prevence v ortopedické péči a postupy následné osteologické péče byly přijaty Českou revmatologickou společností a Společností pro metabolická onemocnění skeletu [153, 160],

c) využití systému FRAX v hodnocení rizika vzniku zlomenin, kdy systém byl zpracován pro českou populaci [150]

d) hodnocení nových potenciálních markerů rizika vzniku zlomeniny

e) potvrzení nebo vyvrácení hypotézy, že poučení a vyšetření pacienta s podrobným doporučením potřebných vyšetření a podrobným doporučením léčby pro prevenci zlomenin, povede k účinnému zahájení sekundární prevence zlomenin, bude –li doporučení předáno pacientovi při propuštění po chirurgickém ošetření zlomeniny pro praktického lékaře, cílem bylo též případné ověření efektů této prevence,

f) publikace výsledků

2. Úvod

2.1 Rozvaha

V české populaci je pravděpodobnost vzniku nízkozátěžové zlomeniny u padesátiletého muže do konce života 16,6 % a u padesátileté ženy 31,9 % [150]. Nízkozátěžové zlomeniny zhoršují kvalitu života pacientů a péče o pacienty s těmito zlomeninami je nákladná. Z tohoto pohledu jsou zlomeniny proximálního femuru nejzávažnější [22, 50]. Jsou spojeny s nárůstem mortality v prvním roce po vzniku zlomeniny přibližně o 20 % [40]. Z původně nezávislých pacientů je po zlomenině proximálního femuru přibližně polovina pacientů částečně závislá a jedna třetina pacientů zcela závislá na dopomoci [41]. Podle mezinárodní studie, ve které bylo sledováno 86 202 pacientů, kteří prodělali zlomeninu proximálního femuru, dostalo léky k prevenci zlomenin podle sledovaných lokalit 11 % (USA), 39 % (Korea) a 25% (Španělsko) pacientů. Z těchto pacientů léky pravidelně užívalo 67 % (USA), 43 % (Korea) a 66 % (Španělsko) pacientů [88]. Efekt prevence zlomenin je největší časně po prodělané zlomenině. Sekundární prevence zlomenin nebývá zahájena.

2.2 Epidemiologie nízkotraumatických zlomenin

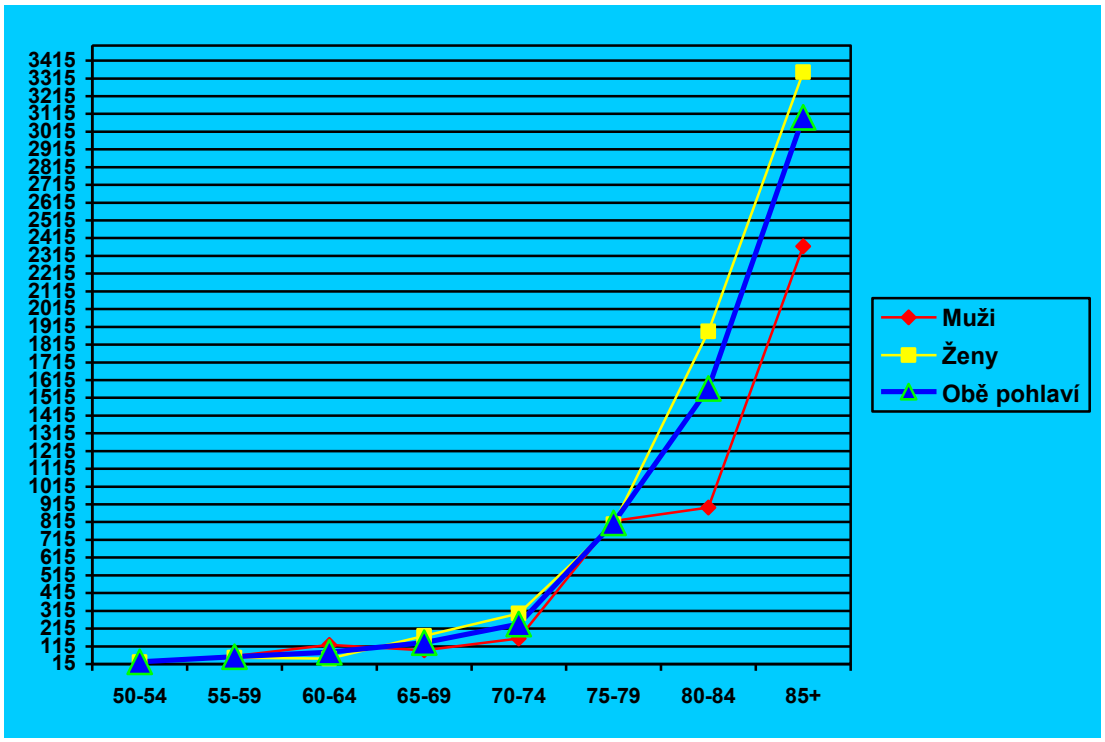
Ve Spojených státech bylo v roce 1996 zaznamenáno 340 000 zlomenin proximálního femuru [151]. V roce 2040 je očekáván dvojnásobný nárůst počtu obyvatel starších 65 let ze 37,1 milionu na 77,2 milionu. S tímto nárůstem segmentu populace je očekáván dvojnásobný počet zlomenin proximálního femuru [158]. V Kanadě je očekáváno od roku 1993 do roku 2041 zvýšení počtu zlomenin proximálního femuru z 23 375 na 88 124 [116]. Pravděpodobnost u padesátileté české ženy prodělat do konce života zlomeninu proximálního femuru je 6,9 % a pravděpodobnost u padesátiletého českého muže prodělat zlomeninu proximálního femuru je 14,8 % [150]. Incidence zlomenin proximálního femuru se zvyšuje po 60. roku věku, s věkem narůstá a je ovlivněna rasovým složením v populaci. Je odlišná v různých zemích a regionech [21, 51, 96]. Ve srovnání s Evropou v Asii je relativně vyšší podíl zlomenin připadající na mužskou část populace. V Africe ve srovnání s bílou populací je výskyt zlomenin proximálního femuru výrazně nižší. Hrubá incidence zlomenin proximálního femuru v kamerunské populaci v období 1996 – 1998 byla 6,2 pro obě pohlaví dohromady, 4,1 u žen a 2,2 u mužů na 100 000 obyvatel starších 35 let. Krátká délka života zde ovlivňuje nízkou incidenci zlomenin proximálního femuru. 1,1 % mužů a 0,7% žen se zde dožívá věku přes 65 let [171]. Podle údajů ministerstev zdravotnictví sedmnácti evropských zemí v letech 1983 – 1985 byl prokázán nejvyšší výskyt zlomenin proximálního femuru v severských zemích a nejnižší v oblasti Středozemního moře. V uvedeném období v populaci švédských žen byla hrubá incidence zlomenin proximálního femuru 504 na 100 000 a u žen na Maltě 34 [71, 76]. Ve spádové oblasti Ortopedické kliniky Nemocnice na Bulovce byla v letech 2005 a 2006 sledována incidence zlomenin pertrochanterických a zlomenin krčku femuru. Spádová oblast čítala celkem 294 759 obyvatel. 108 690 obyvatel z celkového počtu bylo ve věku 50 a více let. Údaje o počtech zlomenin pacientů ze spádové oblasti byly získány ve spolupráci s ortopedickými a traumatologickými pracovišti okolních nemocnic, ve kterých mohli být pacienti ze spádového území také ošetřeni. Ve spádové oblasti byla vyhodnocena věkově specifická incidence zlomenin pertrochanterických a zlomenin krčku femuru pro období 1. 9. 2005 – 31. 8. 2006 (graf 2.1, tab. 2.1). Za použití světového standardu pro epidemiologické analýzy byla stanovena věku přizpůsobená incidence ve spádovém území pro věk 50 a více let pro obě pohlaví dohromady na 238,7 na 100 000 (padesátiletých a starších) za jeden rok, u mužů na 195,2 na 100 000 (padesátiletých a starších) za jeden rok a u žen na 259,4. Věku

přizpůsobená incidence za použití standardu pro Českou republiku byla využita k extrapolaci počtu zlomenin z definovaného území na počet zlomenin v České republice. Počet pertrochanterických zlomenin a zlomenin krčku femuru dohromady za jeden rok v České republice byl stanoven na 11 740. Malý počet subrochanterických zlomenin nebyl v tomto sledování zařazen [161]. Epidemiologické údaje ze spádové oblasti korelovaly s epidemiologickými údaji pro Českou republiku analyzovanými v další studii [150], ve které od roku 2000 bylo vyloučeno započtení opakované hospitalizace při využití rodných čísel. Také tato studie vznikla na základě spolupráce Ortopedické kliniky Nemocnice Na Bulovce a Osteocentra Revmatologického ústavu. V grafu 2.2 je zobrazena věkově specifická hospitalizovanost pro zlomeniny proximálního femuru pro území České republiky, věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru v České republice a pro srovnání věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru ve výše uvedené analyzované spádové oblasti. Tato studie mapovala vývoj incidence zlomenin proximálního femuru od roku 1981 do roku 2009. Počet hospitalizací pro zlomeninu proximálního femuru se v tomto období téměř zdvojnásobil. Avšak věku přizpůsobená incidence zlomenin proximálního femuru přestala stoupat v roce 2004 a následně začala mírně klesat v roce 2009. Tento upřesněný trend lze sledovat i ve Spojených státech a v severských zemích [32]. Uvedené epidemiologické studie v České republice přinesly nové poznatky pro vytvoření efektivnější péče o pacienty se zvýšeným rizikem vzniku zlomeniny.

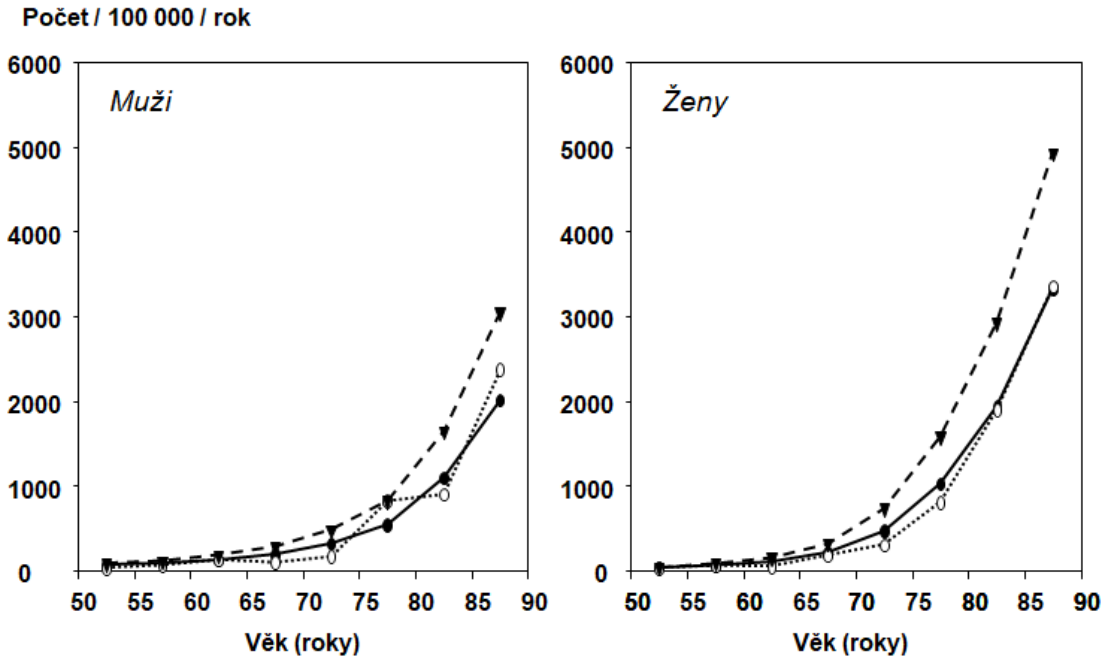
Tab. 2.1 Věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru ve spádové oblasti Ortopedické kliniky Nemocnice Na Bulovce

Věkové rozmezí	muži		ženy		obě pohlaví	
	případy	incidence	případy	incidence	případy	incidence
50-54	3	30,1	3	26,2	6	28,0
55-59	7	60,3	7	51,8	14	55,7
60-64	12	124,6	5	45,4	17	82,4
69-69	5	91,8	11	173,3	16	135,7
70-74	7	159,4	18	300,5	25	240,8
75-79	29	820	46	802,8	75	809,7
80-84	20	897,7	87	1889,7	107	1568,2
85+	20	2369	81	3349,8	101	3096,2

Graf 2.1 Věkově specifický výskyt zlomenin krčku femuru a zlomenin pertrochanterických ve spádové oblasti Ortopedické kliniky Nemocnice Na
Bulovce



Graf 2.2 Věkově specifická hospitalizovanost pro zlomeninu proximálního femuru (trojúhelníky) a věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru (plné kruhy) v České republice (3 584 868 osob ≥ 50 let věku) a věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru v definované spádové oblasti v Praze (prázdné kruhy), (108 690 osob ≥ 50 let věku) v roce 2005 u žen a mužů. Stepan JJ, Vaculik J, Pavelka K, Zofka J, Johansson H, Kanis JA. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. Calcif Tissue Int 2012; 90(5): 365-72.



2. 3 Riziko vzniku zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru po zlomenině proximálního femuru

Kontralaterální zlomeninu proximálního femuru v prvních dvou letech po fraktuře prvního proximálního femuru utrpí přibližně 2 % pacientů [165]. U pacientů operovaných pro zlomeninu prvního proximálního femuru v roce 2006 na Ortopedické klinice Nemocnice Na Bulovce byla do konce roku 2013 zaznamenána zlomenina kontralaterálního proximálního femuru u 22 pacientů. Kumulativní incidence vzniku kontralaterální zlomeniny proximálního femuru byla 9,36 %. V tabulce 2. 2 je možno sledovat počty zlomenin kontralaterálního proximálního femuru v ročních intervalech po první zlomenině proximálního femuru.
481 osob bylo průměrně sledováno ve Framinghamské studii po dobu 4,2 roku. Do jednoho roku utrpělo kontralaterální zlomeninu proximálního femuru 2,5 % pacientů, v průběhu pěti let 8,2 % pacientů [12]. Ve švédské studii bylo sledováno 766 žen po dobu 22 let po první zlomenině proximálního femuru. Téměř polovina žen utrpěla zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru [50]. V norské studii z 81 867 pacientů se zlomeninou proximálního femuru utrpělo během dalších 10 let kontralaterální zlomeninu proximálního femuru 15 % žen a 11 % mužů [114]. V práci českých autorů bylo po zlomenině proximálního femuru sledováno 5 102 pacientů, kdy byla v průběhu 18 měsíců zaznamenána zlomenina kontralaterálního proximálního femuru u 105 pacientů (2,1 %). Ve skupině pacientů, kteří utrpěli následnou zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru byly definovány rizikové

faktory pro vznik následné zlomeniny. Tyto faktory zahrnovaly ženské pohlaví, bydlení v ústavním zařízení a omezenou mobilitu před úrazem [147]. V rozsáhlé dánské studii 169 145 pacientů se zlomeninou proximálního femuru prodělalo v období 1977 až 2001 zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru 27 834 pacientů. V prvním roce byla kumulativní incidence 9 %. Po pěti letech byla kumulativní incidence 20%. Riziko prodělat kontralaterální zlomeninu bylo stejné jako u populace bez zlomeniny proximálního femuru až po 15 letech. Riziko prodělat kontralaterální zlomeninu proximálního femuru bylo v prvním měsíci přibližně dvanáctinásobné oproti populaci bez zlomeniny, po roce bylo riziko prodělat zlomeninu proximálního femuru vyšší 2,2 násobně [132].

Tabulka 2.2 Počty zlomenin kontralaterálního proximálního femuru v ročních intervalech po první zlomenině proximálního femuru na Ortopedické klinice Nemocnice Na Bulovce

Období po první zlomenině proximálního femuru	Počty zlomenin kontralaterálního proximálního femuru
Období $\leq$ 1 rok	4
1 rok $<$ období $\leq$ 2 roky	5
2 roky $<$ období $\leq$ 3 roky	4
3 roky $<$ období $\leq$ 4 roky	1
4 roky $<$ období $\leq$ 5 let	1
5 let $<$ období $\leq$ 6 let	3
6 let $<$ období $\leq$ 7 let	3
7 let $<$ období $\leq$ 8 let	1

2.4 Stanovení rizika zlomeniny za použití systému FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)

Na základě studií denzity minerálu ve skeletu u žen v různém věku byla WHO definována osteoporóza [83]. Je vyjadřována v gramech minerálu na snímaný čtvereční centimetr (g/cm^2) z měření DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Může být též vyjadřována za pomoci T-skóre ve vztahu k hodnotě mladého zdravého dospělého jedince, kdy T-skóre udává počet směrodatných odchylek, o které je pacientova hodnota denzity nad nebo pod referenční hodnotou třicetiletého zdravého dospělého jedince. Podle WHO je prahová hodnota T-skóre -2,5. Na každou směrodatnou odchylku pod referenční hodnotu stoupá riziko zlomeniny přibližně dvojnásobně [100]. Denzita kostního minerálu však není jediným prognostickým faktorem pevnosti kosti. Pevnost kosti může být přiřaditelná denzitě minerálu jen z 50 % [97, 105]. S rizikem zlomeniny je spojeno několik klinických faktorů a riziko těmito faktory podmíněné může být větší než riziko přičítané pouhé denzitě kostního minerálu [74]. Na podkladě metaanalýz zaměřených na identifikaci klinických rizikových faktorů vzniku zlomeniny vznikl systém FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [78, 80, 82]. Systém FRAX je nástrojem k predikci zlomenin u mužů a žen při použití klinických rizikových faktorů s využitím, nebo bez využití BMD krčku femuru. Rizikové faktory zahrnují věk, rasu,

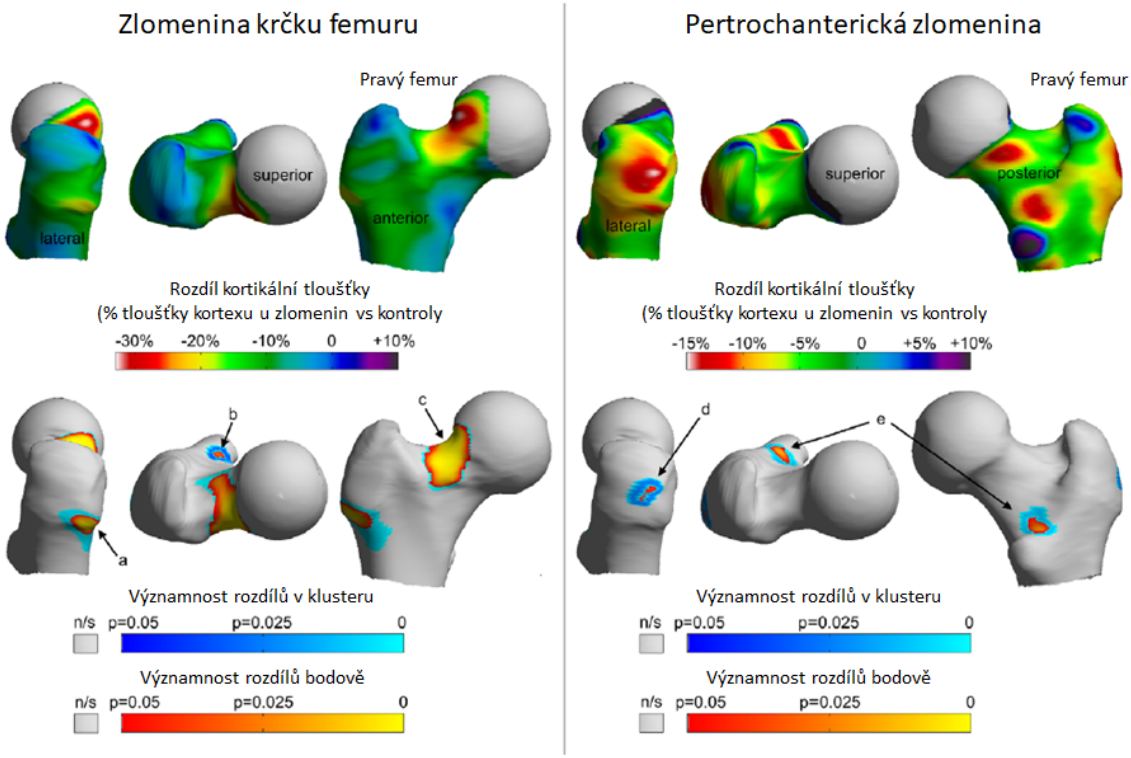
pohlaví, výšku, hmotnost, BMI, výskyt nízkozátěžové zlomeniny v minulosti, výskyt zlomeniny proximálního femuru u rodičů, perorální užívání glukokortikoidů, výskyt revmatoidní artritidy nebo jiné příčiny sekundární osteoporózy, denní konzumaci alkoholu a výskyt kouření v době vyšetření. FRAX umožňuje stanovit riziko vzniku závažné osteoporotické zlomeniny (proximálního humeru, zápěstí, kyčle nebo klinické zlomeniny obratle) v nejbližších deseti letech nebo vypočítá riziko vzniku zlomeniny proximálního femuru v nejbližších deseti letech. Riziko vzniku zlomeniny je možné stanovit v zemích, kde je známa incidence zlomenin a mortalita. V souvislosti s novými poznatky, které přinesly epidemiologické studie jako součást našeho sledování pacientů se zlomeninou proximálního femuru od roku 2012 je k dispozici FRAX pro českou populaci [150]. Hodnocení rizika vzniku zlomeniny umožňuje stanovit terapeutický práh pro léčbu rizikového jedince. Hodnocení rizika zlomeniny na Ortopedické klinice Nemocnice Na Bulovce u pacientů po zlomenině proximálního femuru bylo předběžně zahájeno podle systému FRAX 21. 11. 2008 ve spolupráci s Osteocentrem v Revmatologickém ústavu v Praze. Zavedeno bylo používání osteologického dotazníku k systematickému záznamu anamnestických údajů.

2.5 Jiné rizikové faktory vzniku zlomeniny proximálního femuru

2.5.1 Tloušťka kortikální kosti proximálního femuru, ložiskově zvýrazněná osteoporóza

Vznik zlomeniny proximálního femuru může být podmíněn strukturou skeletu proximálního femuru vyšetřitelnou CT vyšetřením. V souvislosti se vzniklými pertrochanterickými zlomeninami a zlomeninami krčku femuru byla identifikována ložiska ztenčení kortikální kosti proximálního femuru odpovídající svou lokalizací uvedeným zlomeninám [121]. Zlomeniny proximálního femuru vznikají pádem na bok, ale mohou vznikat při zakopnutích či neobvyklých pohybech, k nimž dochází například při uklouznutí [141]. V 6 % případů vznikají zlomeniny proximálního femuru spontánně [34, 170]. Podstatná část pacientů se zlomeninou proximálního femuru nemá generalizovanou osteoporózu [166]. Na základě CT vyšetření proximálních femurů 39 pacientek s pertrochanterickou zlomeninou a 36 pacientek se zlomeninou krčku femuru na Ortopedické klinice Nemocnice Na Bulovce ve srovnání s výsledky vyšetření proximálních femurů u souboru pacientek bez zlomeniny v 6000 bodech s přesností měření 30 mikrometrů bylo jednak prokázáno průměrné ztenčení kortikální kosti proximálního femuru od dolního okraje malého trochanteru proximálně a zároveň byly definovány okrsky ztenčení u případů se zlomeninou až o 30 % [121]. U pacientek se zlomeninou byl měřen kontralaterální proximální femur bez zlomeniny vzhledem k prokázané symetrii tloušťky kortikální kosti proximálních femuru v jiné studii [120]. Ložiska ztenčení proximálního femuru jsou zobrazena na obrázku 2.1. Uvedená studie přinesla nové poznatky nejen z hlediska rizikových faktorů zlomeniny, ale též z hlediska možnosti sledování účinku léčebných intervencí.

Obr. 2.1. Výsledky pro zlomeninu krčku femuru (vlevo) a trochanterickou zlomeninu (vpravo). Poole KES, Treece GM, Mayhew PM, Vaculík J, Dungl, et al. (2012) Cortical Thickness Mapping to Identify Focal Osteoporosis in Patients with Hip Fracture PLOS ONE 7(6): e38466.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038466

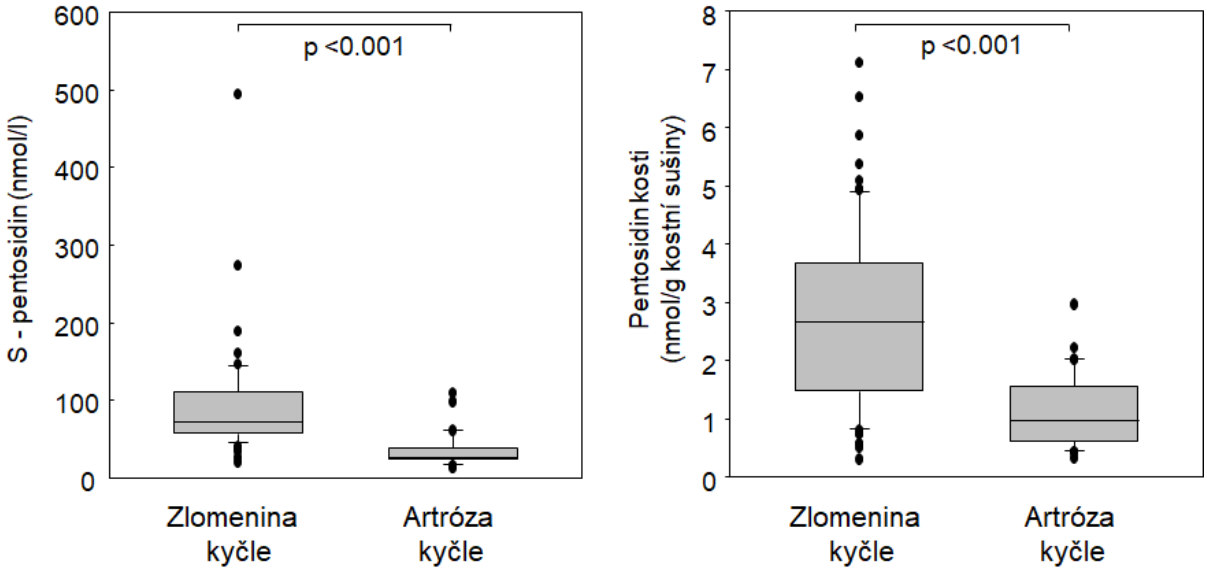


2.5.2 Pentosidin

Jako potenciální rizikový faktor vzniku zlomeniny vedle kvality struktury skeletu je sledována kvalita organické kostní matrix. Pevnost kosti je vedle mikroarchitektury ovlivněna materiálovými vlastnostmi tkáně. Na úrovni materiálu je kostní pevnost podmíněna mineralizací strukturálních jednotek, akumulací mikropoškození a vlastnostmi organické kostní matrix, které jsou ovlivněny zejména tvorbou příčněvazebných elementů kolagenu, které jsou z kostní tkáně odbourávány při degradaci kosti [92, 54]. Narušená tvorba příněvazebních elementů enzymatickou cestou a nárůst vzniku neenzymatických příčněvazebných elementů kolagenu v kosti jsou považovány za podstatné činitele zhoršení mechanických vlastností při stárnutí, diabetes mellitus a involuční osteoporóze [68, 134]. Při sníženém obratu kostní tkáně je možná tvorba dalších příčných vazeb kolagenu neenzymatickou cestou. Tento proces vede k akumulaci končených produktů pokročilé glykace kolagenu v kostní tkáni (AGEs non-enzymatic advanced glycation end-products) [3, 10]. Glykace kostního kolagenu vede ke snadnějšímu šíření mikropoškození kosti, kdy kostní tkáň je následně křehčí a je více náchylná ke zlomenině [162, 163]. Mezi několika příčněvazebnými konečnými produkty pokročilé glykace kolagenu byl v kosti kvantifikován pentosidin[112]. Jeho akumulace je také dávána do souvislosti se zhoršením mechanických

vlastností kostní tkáně s narůstajícím věkem [66, 168]. Akumulace AGEs v kostní kolagenní matrix je spojována s křehkostí kolagenních vláken a zhoršením mechanických vlastností kortikální a trabekulární kosti [66, 55, 164, 168]. Ve snaze charakterizovat chování pentosidinu jako biomarkeru zhoršené kvality organické kostní matrix ovlivňující riziko zlomeniny byly ve studii Ortopedické kliniky Nemocnice Na Bulovce a Osteocentra Revmatologického ústavu porovnány hladiny pentosidinu v séru a v kostních vzorcích proximálního femuru u pacientů, kteří prodělali zlomeninu krčku femuru a implantaci cervikokapitální endoprotézy a u pacientů bez anamnézy zlomeniny, u kterých byla implantována totální endoprotéza kyčelního kloubu pro artrózu. Vzorky byly vyšetřeny za pomoci kapalinové chromatografie. Ve studii bylo zařazeno 70 pacientů se zlomeninou krčku femuru a 41 pacientů s pokročilou artrózou kyčelního kloubu. Koncentrace pentosidinu v séru a v kostní sušině byly významně vyšší u jedinců se zlomeninou krčku femuru ve srovnání s pacienty s artrózou kyčle [159] (obr. 2.2). Nové poznatky podporují roli pentosidinu jako potenciálního markeru kvality organické kostní matrix s možností predikce vyššího rizika nízkozátěžových zlomenin.

Obr. 2.2 Obsah pentosidinu v séru a v kostní tkáni u pacientů se zlomeninou krčku femuru a u pacientů s artrózou kyčelního kloubu (Vaculík J, Braun M, Dungl P, Pavelka K, Štěpán J. Serum and bone pentosidine in patients with low impact hip fractures and in patients with advanced hip osteoarthritis. BMC Musculoskeletal Disorders, 2016, 17: 308, DOI: 10.1186/s12891-016-1168-7)



3. Sekundární prevence zlomenin po zlomenině proximálního femuru

3.1 Dosavadní stav prevence zlomenin

Po nízkozátěžové zlomenině včetně zlomeniny proximálního femuru narůstá riziko vzniku další nízkozátěžové zlomeniny včetně zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru. Toto riziko je prakticky nejvyšší ihned po vzniku první zlomeniny. Bylo prokázáno, že

farmakologická léčba pacientů, kteří prodělali zlomeninu, může vedle rizika vzniku další zlomeniny dokonce snížit mortalitu těchto pacientů [24, 89, 98, 101, 108, 115]. Přes tyto skutečnosti nebývá sekundární prevence zlomenin po zlomenině proximálního femuru zahájena včas. I když u pacientů s prodělanou zlomeninou proximálního femuru je dostatek informací o rizikových faktorech a důsledcích další zlomeniny proximálního femuru, systematická péče o tyto pacienty je nedostatečná [9, 118, 125, 131]. Ve Spojených státech, v Kanadě nebo v Austrálii jsou v průběhu prvního roku po nízkotraumatické zlomenině potřebná opatření zajištěna jen u nejvýše pětiny pacientů [14, 20, 118, 155]. Mezi faktory vedoucí k neuspokojivé sekundární prevenci zlomenin se řadí vysoký věk a kratší očekávaná doba života, nedostatek informací založených na důkazech a komorbidity. Významnou bariérou účinných opatření v prevenci je pacientovo nedostatečné vnímání nutnosti osteoporózu léčit. [46, 137]. Pro zajištění sekundární prevence zlomenin je nejúčinnější koordinovaná systematická spolupráce specializovaných pracovišť. Koordinátor spojuje péči ortopeda, praktického lékaře a osteologického pracoviště. Společnost International Osteoporosis Foundation doporučuje naplňování role koordinátora za pomoci Fracture Liaison Services v programu Capture the Fracture® ve snaze uzavřít mezeru v péči o pacienty s nízkotraumatickou zlomeninou [2]. Při sekundární prevenci zlomenin je důležité verbální nebo písemné informování pacienta o osteoporóze, zvýšeném riziku zlomenin a o možných opatřeních, jak je uvedeno v českých doporučených postupech sekundární prevence zlomenin proximálního femuru [153,160]. Doporučení byla přijata Českou společností pro metabolická onemocnění skeletu, Českou revmatologickou společností a ministerstvem zdravotnictví.

3. 2. I. Ortopedická péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti. Doporučené postupy České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu.

Postupy vznikly na základě spolupráce Ortopedické kliniky IPVZ, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce a Osteocentra Revmatologického ústavu v Praze v rámci výzkumných záměrů MZd ČR 003284101 a MZd ČR 000237280. Postupy obsahují doporučení v předoperační péči, v prevenci trombózy v peroperačním období a po operaci a v prevenci infekce po operaci zlomeniny. Poukazují na vliv typu anestezie na pooperační vývoj stavu pacienta, na vliv odkladu operace zlomeniny na výsledek léčby. Obsahují doporučení operačních výkonů u zlomenin krčku femuru podle dislokace zlomeniny, věku a stavu pacienta, kdy jsou zlomeniny řešeny osteosyntézou dynamickým skluzným šroubem, implantací cervikokapitální endoprotézy nebo implantací totální endoprotézy. Zlomeniny pertrochanterické, intertrochanterické a subtrochanterické jsou řešeny převážně nitrodřeňovým implantátem, v některých případech dynamickým skluzným šroubem. Vedle otázek indikace chirurgického ošetření postupy obsahují doporučení k rehabilitační léčbě po operaci a řešení sociální otázky. Novým článkem k běžné ortopedické péči u pacientů po zlomenině horního konce stehenní kosti bylo doporučení sekundární prevence zlomenin se zhodnocením rizika vzniku další zlomeniny. U pacientů má být zajištěna dieta s vysokým obsahem bílkovin, jednorázově má být podáno 60 000 IU vitaminu D_3.

3.3 II. Následná osteologická péče o pacienty s nízkotraumatickou zlomeninou horního konce stehenní kosti. Doporučený postup České revmatologické společnosti, Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a České společnosti pro ortopedii a traumatologii

Diagnostika a diferenciální diagnostika kostního onemocnění u pacientů s prodělanou zlomeninou proximálního femuru a možnosti léčby antiosteoporotické i osteoanabolické u těchto pacientů byly později shrnuty ve druhém publikovaném dílu doporučených postupů následné osteologické péče. Na doporučené postupy ortopedické péče navazuje doporučený postup osteologické péče publikovaný v časopisu Česká revmatologie v roce 2015 [153]. V postupech jsou uvedeny výsledky studií zabývajících se účinností léčby osteoanabolické a léčby antiosteoporotické ke snížení rizika zlomenin. Vyhledávání bylo zaměřeno na účinnost a bezpečnost léčby u pacientů se zlomeninou proximálního femuru ve věku 75 a více let, jelikož v České republice v této věkové kategorii dochází k výskytu 80% všech zlomenin proximálního femuru u žen a 57% všech zlomenin proximálního femuru u mužů.

3.3.1 Účinky suplementace vápníkem a vitaminem D

V metaanalýze 116 studií porovnávající efekt antiosteoporotických léků včetně vitaminu D a vápníku suplementace samotným vápníkem nevedla ke snížení rizika neobratlových zlomenin a zlomenin proximálního femuru. Suplementace samotným vitaminem D rovněž nevedla ke snížení tohoto rizika. Protektivní efekt vedoucí ke snížení rizika neobratlových zlomenin a zlomenin proximálního femuru mělo ve srovnání s placebem pouze současné podávání vápníku a vitaminu D, kdy efekt byl výraznější u zlomenin proximálního femuru [110]. Při nedostatečné suplementaci vápníkem a při nízkých hladinách vitaminu D není antiresorpční terapie dostatečně účinná [1]. Těžká deficience vitaminu D, koncentrace 25hydroxyvitaminu D pod 30 nmol/l po zlomenině v oblasti kyčle při akutním přijetí je prokazována u 60 % pacientů. U 80 % pacientů bývají hladiny pod 50 nmol/l. Pouze u 4 % pacientů bývají hladiny vyšší než žádoucích 75 nmol/l. Pouze 10 % pacientů při akutním přijetí pro zlomeninu proximálního femuru užívá vitamin D [15]. Výsledkem metaanalýzy pěti randomizovaných studií u pacientů se zlomeninami kyčle a sedmi randomizovaných studií nevertebrálních zlomenin hodnotících riziko zlomeniny bylo zjištěno, že suplementace 800 IU vitaminu D denně v prevenci zlomenin je účinná ve smyslu snížení relativního rizika zlomeniny. U suplementace 400 IU vitaminu D vliv na snížení relativního rizika zlomeniny prokázán nebyl [17]. Podle metaanylýzy randomizovaných studií suplementace vitaminu D a vápníku může suplementace snížit riziko vzniku zlomenin o 12 %. Při prokazatelně vysoké compliance může riziko snížit až o 24 %. Jako optimální byla potvrzena účinnost dávky vápníku 1200 mg denně s aplikací 800 IU vitaminu D [154]. Podle metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií bylo u starých osob průkazné snížení rizika zlomeniny v oblasti kyčle při suplementaci vitaminem D a vápníkem (0,82; 95% CI 0,71 – 0,94), ale nebylo průkazné při suplementaci samotným vitaminem D (1,10; 95% CI 0,89 – 1,36). Bylo stanoveno relativní riziko pro vznik zlomeniny kyčle při souběžné suplementaci vitaminem D a vápníkem ve srovnání se suplementací samotným vitaminem D (0,75; 95% CI 0,58 – 0,96) [25]. U pacientů se zlomeninou proximálního femuru má být zajištěna aplikace vitaminu D v dostatečné dávce. Pacient má dostat jednorázově 3 ml Vigantolu (60 000 IU vitaminu D_3) hned při hospitalizaci pro zlomeninu. Následně má být podáváno buď 6000 IU vitaminu D jednou týdně, nebo 800 IU vitaminu D denně [17]. Suplementaci kalcia je vhodné zajistit podáváním 500 mg elementárního kalcia večer.

3.3.2 Účinky farmakologické léčby

Ovlivnění kvality kostní hmoty lze dosáhnout buď stimulací novotvorby kostní hmoty nebo zpomalením remodelace kosti antiresorpčními léky. Antiresorpční léky zpomalují úbytek kostní hmoty a zhoršování mikroarchitektury kosti. V posledních letech se objevily obavy, že jejich dlouhodobé podávání může vést ke vzniku atypických zlomenin [107, 126]. Je však jasně prokázáno, že léčba antiresorpčními preparáty je účinná při snižování rizika zlomenin. Léčba alendronátem 5 mg denně a po roce 10 mg denně při osteoporóze u žen ve věku nad 75 let při průměrném sledování 2,9 roku snížila riziko zlomeniny proximálního femuru [47]. Po 3 letech léčba risedronátem snížila riziko zlomeniny proximálního femuru i neobratlových zlomenin u žen ve věkovém rozmezí 70 – 79 let, pokud měly prokázanou prevalentní zlomeninu [102]. Risedronát průkazně snížil incidenci zlomeniny kontralaterálního proximálního femuru u pacientek, které zlomeninu proximálního femuru prodělaly [115]. Kyselina zoledronová aplikovaná 90 dnů po chirurgickém ošetření zlomeniny proximálního femuru při zajištěné suplementaci vitaminem D a vápníkem při střední době sledování 1,9 roku vedla ke snížení výskytu neobratlových zlomenin na 7,6 % ve srovnání se skupinou s aplikací placeba, kde byl výskyt zlomenin 10,7 %. Výskyt nových zlomenin proximálního femuru byl ve skupině léčených kyselinou zoledronovou 2 % a ve skupině léčené placebem 3,5 %. U pacientů léčených kyselinou zoledronovou byla o 28 % nižší letalita než u pacientů v kontrolní skupině ($p<0,01$) [98]. Při léčbě bisfosfonáty musí být zajištěn denní příjem vitaminu D (800 IU) a vápníku (1200 mg). Alergie na bisfosfonáty je kontraindikací jejich aplikace. První podání bisfosfonátů může být provázeno tzv. reakcí akutní fáze, která nejčastěji zahrnuje malátnost, muskuloskeletální bolest a horečku. Příznaky reakce akutní fáze lze snížit aplikací paracetamolu nebo nesteroidních antirevmatik [157].
Denosumab tlumí remodelaci kosti potlačením osteoklastické resorpce. Nehromadí se ve skeletu a jeho účinky na osteoklastickou resorpci jsou rychle reverzibilní po vysazení léku. Další výhodou denosumabu je způsob podání a nepřítomnost reakce akutní fáze. Do klinické randomizované studie srovnávající aplikaci denosumabu oproti placebu bylo zahrnuto 7 808 postmenopauzálních žen. 31,7 % pacientů byly ženy ve věku ≥ 75 let. Denosumab byl ve studii aplikován oproti placebu v dávce 60 mg v šestiměsíčních intervalech při denní suplementaci kalciem a vitaminem D. Po třech letech aplikace denosumabu u žen ve věku ≥ 75 let se průkazně snížila incidence zlomeniny proximálního femuru se snížením absolutního rizika o 1,4 % v porovnání s ženami, které dostávaly placebo (2,3 % u pacientek s aplikací placeba a 0,9 % u pacientek s aplikací denosumabu, snížení relativního rizika o 62 %, $p = 0,007$) [22].
Osteoanabolický teriparatid (PTH 1 – 34) je v České republice hrazen po dobu 24 měsíců pro léčbu postmenopauzální osteoporózy, osteoporózy u mužů a glukokortikoidy indukované osteoporózy. Je aplikován subkutánně jednou denně. K zajištění účinnosti teriparatidu je rovněž nutná denní suplementace vitaminem D a vápníkem. Podávání teriparatidu je omezeno na dobu dva roky. Účinnost teriparatidu na snížení rizika zlomenin byla ve studii ověřena též u osob ve věku 75 let nebo starších. Po 19 měsících bylo riziko zlomenin obratlů v uvedené studii sníženo o 65 % ($p < 0,05$). Pro nízký počet pacientů ve studii starších 75 let nebylo možné hodnotit účinnost léčby na snížení rizika neobratlových zlomenin [26]. Osmitýdenní aplikace 20 mikrogramů teriparatidu denně oproti placebu zrychlovala hojení konzervativně léčených zlomenin distálního radia [5]. Bezpečnost léčby byla potvrzena údaji u 589 žen ve věku ≥75 let, které byly pro těžkou osteoporózu léčeny teriparatidem. Riziko vzniku

klinických zlomenin v porovnání s incidencí v prvních 6 měsících se po 30 měsících sledování snížilo o 80 % [169]. Účinek teriparatidu byl hodnocen v randomizované studii u pacientů po osteosyntéze pertrochanterické zlomeniny femuru ve srovnání s aplikací risedronátu po dobu 26 týdnů. U pacientů léčených teriparatidem byla zaznamenána menší bolest podle VAS ve 12. a 18. týdnu hodnocení (o 10, 6 a 11, 9 mm) [6].
Základní podmínkou, aby při osteoporóze zůstávalo riziko zlomenin nižší, než by tomu bylo bez léčby je compliance a dlouhodobé setrvání pacientů na léčbě [44, 52, 146].

3.3.3 Aspekty výživy, prevence pádů, snížení jejich rizika a jejich následků.

Zajištění dostatečného přísunu bílkovin zlepšuje rehabilitaci a klinický průběh po operaci [143, 156].
Protektory kyčlí. Staršími studiemi je prokazováno významné snížení rizika zlomeniny proximálního femuru u osob, které pravidelně používaly protektory kyčlí [85]. Podle pozdějších studií je účinnost tohoto opatření nejistá [87]. Úprava modifikovatelných rizikových faktorů v domácím prostředí snižuje riziko pádů [30, 36]. Cvičení ke zlepšení rovnováhy a svalové síly též prokazatelně snižují riziko pádů [99]. Úprava podávání řady léků může ovlivnit riziko pádů [38]. Nedostatek vitaminu D je významným faktorem rizika pádů. Uplatňovat se může nedostatečné zásobení organizmu vitamínem D a následně nízká koncentrace kalcitriolu v krvi nebo nedostatečná schopnost ledvin kalcitriol vytvářet. Může se zde též uplatňovat afinita nebo počet receptorů vitaminu D ve svalové tkáni [128].

3.3.4 Algoritmus osteologické péče

Druhý díl postupů obsahuje doporučená diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření, doporučení medikamentózní prevence zlomenin, opatření ke snížení rizika pádů a souhrn organizace zajištění sekundární prevence nízkotraumatických zlomenin.
Propuštění pacienta po operačním ošetření zlomeniny proximálního femuru má být provázeno hodnocením rizika další zlomeniny a doporučením léčby osteoporózy.
Praktický lékař může na základě propouštěcí zprávy zajistit pro pacienta doporučený příjem vápníku a vitaminu D, opatření k prevenci pádů, rehabilitaci a vyžádat antiosteoporotickou léčbu specialistou.
Před zahájením léčby je nutné diferenciálně diagnosticky vyloučit jako příčinu zlomeniny metabolické nebo nádorové osteopatie jiné než osteoporózu.
Pacienti mají být předáni dlouhodobě do péče osteologického pracoviště, zvláště všichni pacienti s komplikovaným průběhem choroby, diferenciálně diagnostickými problémy, osteoporózou sekundární, s poruchami funkce ledvin, pacienti s podezřením na hyperfunkci štítné žlázy, Pagetovu kostní nemoc, hyperkortizolizmus, osteomalacii, primární hyperparatyreózu nebo malignitu.
Do dlouhodobé péče osteocentra mají být pro indikaci osteoanabolické léčby předáni pacienti, kteří již před zlomeninou prodělali více než jednu zlomeninu obratle, dostávali minimálně dva roky antiresorpční lék a mají při denzitometrii hodnotu BMD ≤ -3 T-skóre a dále pacienti léčení kortikoidy s BMD ≤ -2,5 T-skóre.
V zahraničí některé z výše uvedených problémů řeší systém označovaný jako Fracture Liaison Service [104]. Systém propojuje standardy péče ortopedických chirurgů, praktických

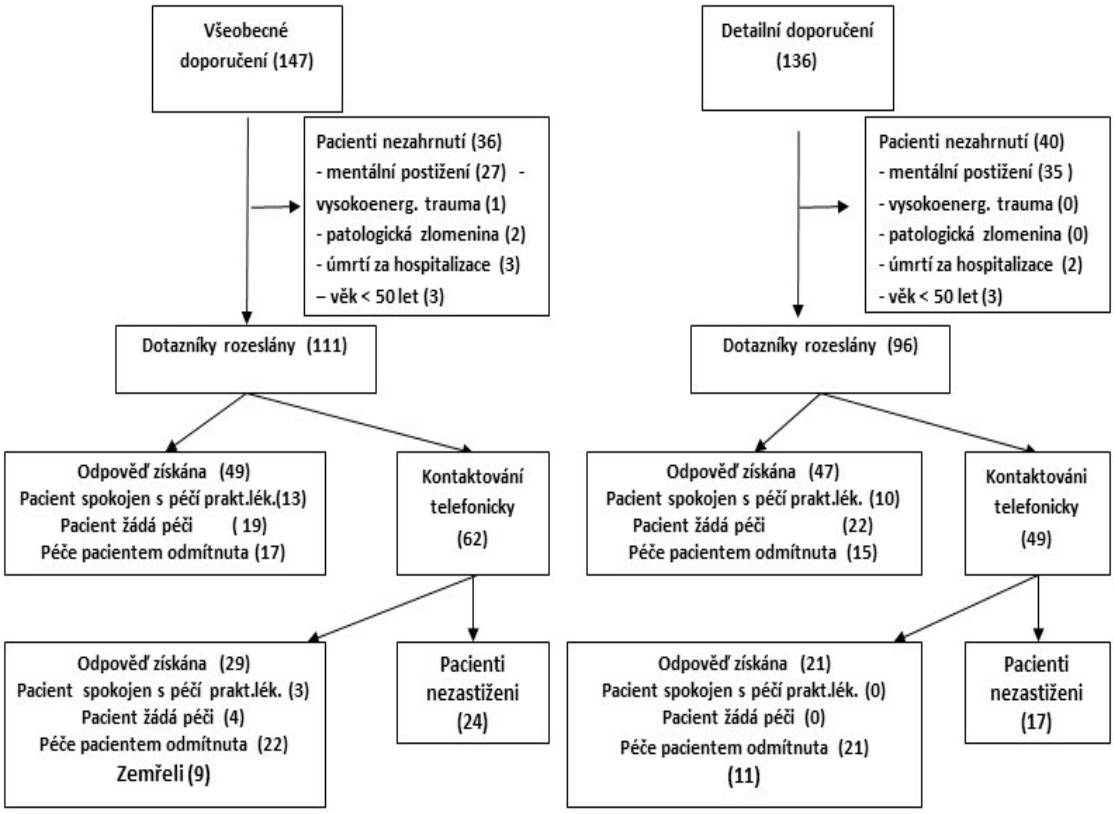
lékařů a dalších specialistů (osteologů, endokrinologů, internistů), aby do péče byli zahrnuti všichni pacienti s nízkotraumatickou zlomeninou. V systému je klíčovou osobou sestra specializovaná v prevenci zlomenin.

4. Materiál a metody

4.1 Soubor pacientů

Hodnoceny a porovnány byly dvě skupiny pacientů, kteří utrpěli zlomeninu proximálního femuru a byli ošetřeni na Ortopedické klinice Nemocnice na Bulovce. Cílem sledování bylo ověřit, zda individuální stanovení rizika zlomeniny, individuální doporučení vyšetření a léčby osteoporózy praktickému lékaři povede k častější realizaci sekundární prevence zlomenin u pacientů s individuálním doporučením ve srovnání s kontrolní skupinou. 76 pacientů z 283 sledovaných pacientů nemohlo být do studie zařazeno (obr. 4.1). Celkem bylo ve studii vyhodnoceno 207 pacientů. Kontrolní skupinu tvořilo 111 pacientů ve věku 50 a více let, kteří byli přijati pro nízkozátěžovou zlomeninu proximálního femuru v období od 22. 9. 2010 do 29. 1. 2011. Tito pacienti byli poučeni během hospitalizace o zvýšeném riziku další zlomeniny na podkladě osteoporózy a o možnostech prevence dalších zlomenin.
V propouštěcí zprávě byla osteoporóza uvedena jako příčina prodělané zlomeniny. Druhou skupinu tvořilo 96 pacientů, kteří utrpěli nízkozátěžovou zlomeninu proximálního femuru a byli přijímáni k hospitalizaci od 14. 2. do 11. 7. 2011. Tito pacienti byli rovněž poučeni o riziku vzniku dalších zlomenin, osteoporóze a možnostech prevence, ale jejich zpráva obsahovala navíc individuální doporučení sekundární prevence zlomenin pro praktického lékaře. Individuální doporučení bylo vypracováno v Osteocentru Revmatologického ústavu na základě dotazníku vyplněného lékařem na ortopedické klinice krátce po ošetření zlomeniny.

Obrázek 4.1 Výsledky odpovědí ve studii



4.2 Vyšetření a doporučení

Do kontrolní skupiny bylo zařazeno 111 spolupracujících pacientů ve věku 50 a vice let. Do druhé skupiny bylo zařazeno 96 pacientů ve věku 50 a vice let. Charakteristiky obou skupin pacientů jsou uvedeny v tabulce 4.1.

Tabulka 4.1. Charakteristiky populace pacientů

	Všeobecné doporučení n = 111		Detailní doporučení n=96	
	Muži	Ženy	Muži	Ženy
Muži/ženy (n)	33	78	24	72
Věk (medián, 95% CI)	76.0 51.8, 89.0	82.5 62.0, 91.6	77.5 56.8, 87.3	81.5 62.3, 89.0
BMI (kg/m^2)	25.3 ± 2.5	25.4 ± 4.4	26.4 ± 3.1	25.6 ± 6.1
FRAX všechny zlomeniny	12.3 ± 5.5	29.1 ± 10.2	15.1 ± 6.7	32.7 ± 11.0
FRAX zlomeniny kyčle	6.6 ± 5.0	15.5 ± 9.1	8.4 ± 5.9	19.4 ± 10.8
Prevalentní zlomeniny *	11 (33)	49 (63)	13 (54)	47 (65)
Anamnéza zlomeniny v rodině *	1 (3)	5 (6)	1 (4)	7 (10)
Kouření *	10 (30)	7 (9)	3 (13)	9 (13)
Glukokortikoidy *	1 (3)	3 (4)	3 (13)	7 (10)
Alkohol *	6 (18)	2 (3)	5 (21)	4 (6)
Sekundární příčiny*	1 (3)	21 (27)	5 (21)	21 (29)
Opakované pády *	14 (42)	35 (45)	10 (42)	39 (54)
Suplementace kalciem *	2 (7)	10 13)	2(4)	16 22)
Antiresorpční léčba*	1 (3)	4 (5)	1 (4)	5 (7)
Vertebrální zlomeniny*	4 (12)	21 (27)	4 (17)	13 (18)
Zlomeniny kyčle*	1 (3)	9 (12)	3 (13)	11 (15)
Nevertebrální zlomeniny mimo kyčle *	6 (18)	27 (35)	6 (25)	29 (40)

* údaje: n (%)

4. 3. Sledování

Dotazník ke zjištění dalších opatření sekundární prevence zlomenin zajištěných praktickým lékařem byl 5,3 ± 1,2 měsíce po propuštění zaslán pacientům. Pacienti byli tázáni, (1) zda užívají vitamin D a kalcium, (2) zda u nich proběhlo denzitometrické vyšetření, (3) zda bylo jejich praktickým lékařem zajištěno vyšetření na osteologické ambulanci, (4) zda jsou léčeni aminobisfosfonátem nebo jiným antiosteoporotickým lékem. Pacienti, kteří neprodělali osteologické vyšetření a byli bez osteologické léčby, byli dotazování, zda si přejí zajistit specializované vyšetření a péči na osteologickém pracovišti. Pacienti, kteří neodeslali vyplněný dotazník zpět, byli po měsíci kontaktováni telefonicky. Vedle počtu kontaktovaných pacientů v obou skupinách byla sledována reakce pacientů na nabídnuté další vyšetření a na nabídnutou péči. Ze získaných údajů jsme hodnotili zajištění individuálních doporučení předaných pacientům ve druhé skupině za hospitalizace oproti první kontrolní skupině. Cílem bylo ověřit pracovní hypotézu, že přímé doporučení za hospitalizace ve druhé skupině povede k lepšímu zajištění sekundární prevence zlomenin.

4.4. Statistická analýza

Ke statistickému vyhodnocení byl užit program Statistika StatSoft, Inc. (2010), STATISTICA (Data Analysis Software System), verze 9.1 www.statsoft.com . Pro zjištění rozdílu mezi skupinami pacientů byl použit M-L chí-square test na hladině významnosti 0,05.

5. Výsledky

Z odeslaných dotazníků jsme zpět získali 49 (44,1 %) vyplněných dotazníků ve skupině pacientů bez individuálního doporučení a 47 49,0 %) vyplněných dotazníků ve skupině pacientů s individuálním doporučením. Pacienty, kteří neodeslali vyplněný dotazník, jsme kontaktovali telefonicky. V těchto případech se nám podařilo při stručném rozhovoru pouze zjistit, zda pacienti mají zajištěnou péči na osteologickém pracovišti, či zda pacienti mají zájem o zajištění osteologické péče. Celkem jsme pomocí dotazníků a telefonických kontaktů získali informace od 78 (70,3 %) pacientů ve skupině s individuálním doporučením, a od 68 (70,8 %) pacientů ve skupině bez individuálního doporučení (tab. 5.1).

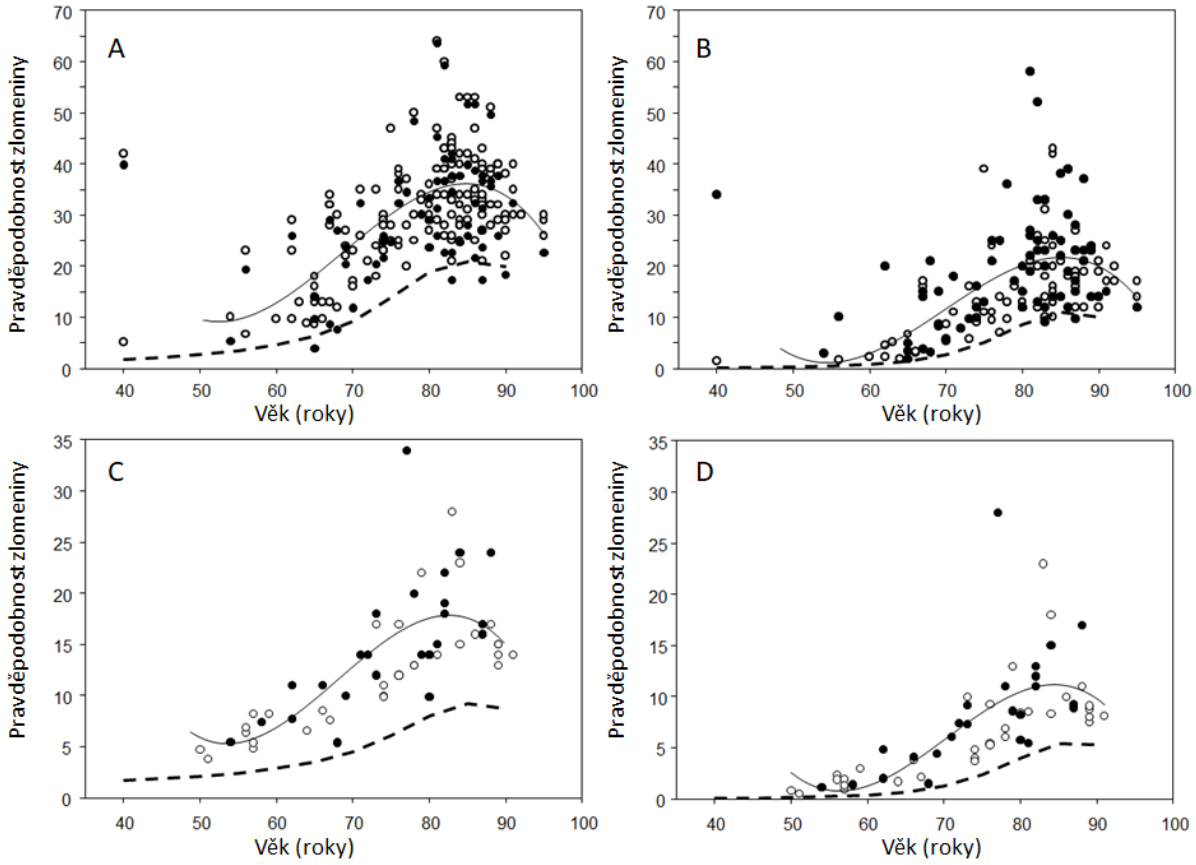
Tabulka 5.1.

Skupina (počet pacientů)	I. (111)	II. (96)
Doporučení	Obecné (kontrolní skupina)	Detailní
Věk, průměr, δ	77,8 (10,4) let	78,2 (9,0) let
Přijetí pacientů	22. 9. 2010 – 29. 1. 2011	14. 2. 2011 – 11. 7. 2011
Dotazníky rozeslány	31. 3. 2011 8. 4. 2011 19. 4. 2011 4. 5. 2011	29. 9. 2011 6. 10. 2011

Vyplněné dotazníky	49 (44,1 %)	47 (49,0 %)
Kontaktovaní pacienti (vyplněný dotazník nebo telefonický kontakt)	78 (70,3 %)	68 (70,8 %)

Mezi skupinami nebyly shledány významné rozdíly z hlediska faktorů rizika zlomeniny. Nebyly shledány významné rozdíly z hlediska pravděpodobnosti vzniku osteoporotických zlomenin a zlomenin proximálního femuru mezi pacienty, kterým bylo poskytnuto obecné doporučení a pacienty, kterým bylo poskytnuto detailní doporučení (obr. 5.1). Obě skupiny pacientů měly podobnou věkovou distribuci p = 0,905). Průměrný věk pacientů ve skupině bez individuálního doporučení byl 77,8 ± 10,4 roku (rozmezí 50 – 95 let) a ve skupině s individuálním doporučením 78,2 ± 9,0 let (rozmezí 54-95 let); 72,5 % všech zařazených pacientů byly ženy; 120 z našich 207 pacientů zařazených do studie již dříve po čtyřicátém roku věku prodělalo zlomeninu. Z toho 24 pacientů (11,6 %) utrpělo dříve zlomeninu kontralaterálního proximálního femuru. Vyšetření v osteocentru bylo u kontaktovaných pacientů zajištěno u 9 (11,7 %) pacientů ve skupině bez individuálního doporučení a u tří (4,4 %) pacientů ve skupině s individuálním doporučením (p = 0,139). Mezi kontaktovanými pacienty zájem o dodatečné zajištění péče v osteocentru projevilo 23 (29,5 %) pacientů ve skupině bez individuálního doporučení a 22 (32,4 %) pacientů ve skupině s individuálním doporučením (p = 0,711); 39 (50 %) pacientů ze skupiny bez individuálního doporučení a 36 (53 %) pacientů ze skupiny s individuálním doporučením odmítlo další péči (p = 0,725). Celkem byla péče v osteocentru, nebo osteodenzitometrie poskytnuta 7 (14,3 %) pacientům ze skupiny bez individuálního doporučení a 7 (14,9%) pacientům ze skupiny s individuálním doporučením (p = 1,000) (tab. 5.2). Kalcium bylo nově poskytnuto 19 (38,8 %) pacientům ze skupiny bez individuálního doporučení a 22 (46,8%) pacientům z druhé skupiny (p = 0,273). Suplementace vitaminem D byla po propuštění nově poskytnuta 15 (30,6 %) pacientům z první skupiny a 20 (42,6 %) pacientům ze skupiny s individuálním doporučením (p = 0,102) (tab. 5.2). Léčba antiosteoporotickým preparátem včetně aminobisfosfonátů byla nově poskytnuta 3 (6,1 %) pacientům ze skupiny bez individuálního doporučení a 5 (10,6 %) pacientům ze skupiny s individuálním doporučením (p = 0,178) (tab. 5.2). Rozdíl v aplikaci nové léčby mezi skupinami není statisticky významný.

Obrázek 5.1. Znázornění věku a pravděpodobnosti vzniku hlavní osteoporotické zlomeniny (A, C) a zlomeniny proximálního femuru (B, D) u žen (A, B) a u mužů (C, D). Prázdné kruhy: skupina s všeobecným doporučením, plné kruhy: skupina s detailním doporučením. Přerušovaná linie: pravděpodobnost zlomeniny v české populaci. Vaculík J, Čelko A, Dungl P, Majerníček M, Stepan J, Džupa V: Secondary fracture prevention in hip fracture patients requires cooperation from general practitioners, Archives of Osteoporosis 2017; přijato k publikaci



Tabulka 5.2. Vyšetření a léčba poskytnutá pacientům ve skupině I a ve skupině II podle výsledků dotazníků. Kategorie „Ne – ne“ představuje pacienty, kterým nebyla poskytnuta suplementace nebo léčba před zlomeninou kyčle a u kterých suplementace nebo léčba nebyla zahájena po zlomenině kyčle. Kategorie „Ne – ano“ představuje pacienty, kterým nebyla poskytnuta suplementace nebo léčba před zlomeninou kyčle ale u kterých suplementace nebo léčba byla zahájena po zlomenině kyčle. Kategorie „Ano – ano“ reprezentuje pacienty, kterým byla poskytována suplementace nebo léčba před zlomeninou kyčle a u kterých suplementace nebo léčba pokračovala po zlomenině. Kategorie „Ano – ne“ reprezentuje pacienty, kterým byla poskytována suplementace nebo léčba před zlomeninou kyčle a u kterých suplementace nebo léčba nepokračovala po zlomenině.

RTG páteře	**I. skupina (N=49)**	**II. skupina (N=47)**	**p (skup. I vs II)**
Ano	5 (10,2%)	6 (12,8%)	0,757
Ne	44 (89,8%)	41 (87,2%)	
Vyšetření krve	II. skupina (N=49)	III. skupina (N=47)	
Ano	22 (44,9%)	22 (46,8%)	1,000
Ne	27 (55,1%)	25 (53,2%)	
Denzitometrie DEXA	I. skupina (N=49)	II. skupina (N=47)	
Ano	3 (6,1%)	6 (12,8%)	0,312
Ne	46 (93,9%)	41 (87,2%)	
Osteocentrum	I. skupina (N=49)	II. skupina (N=47)	
Ano	7 (14,3%)	3 (6,4%)	0,318
Ne	42 (85,7%)	44 (93,6%)	
Osteocentrum nebo denzitometrie	I. skupina (N=49)	II. skupina (N=47)	
Ano	7 (14,3%)	7 (14,9%)	1,000
Ne	42 (85,7%)	40 (85,1%)	
Užívání vitaminu D	I. skupina (N=49)	II. skupina (N=47)	
Ne – ne	33 (67,4%)	22 (46,8%)	0,102
Ano – ano	1 (2,0%)	4 (8,5%)	
Ano – nově	15 (30,6%)	20 (42,6%)	
Ano – ne	0 (0,0%)	1 (2,1%)	
Užívání vápníku	I. skupina (N=49)	II. skupina (N=47)	
Ne – ne	29 (59,2%)	21 (44,7%)	0,273
Ano – nově	19 (38,8%)	22 (46,8%)	
Ano – ano	1 (2,0%)	3 (6,4%)	
Ano – ne	0 (0,0%)	1 (2,1%)	
Užívání bisfosfonátů	I. skupina (N=49)	II. skupina (N=47)	
Ne – ne	45 (91,9%)	40 (85,1%)	0,178

Ano – nově	3 (6,1%)	5 (10,6%)	
Ano – ano	0 (0,0%)	2 (4,3%)	
Ano – ne	1 (2,0%)	1 (2,0%)	

6. Diskuze

Výsledky ve studii nepotvrdily pracovní hypotézu, že sekundární prevenci zlomenin pozitivně ovlivní podrobné doporučení pacientům a poučení pacientů za hospitalizace o příčině prodělané zlomeniny, poučení o individuální pravděpodobnosti prodělat další zlomeninu spolu s doporučením praktickým lékařům o vhodných opatřeních v propouštěcí zprávě. Procento pacientů, kterým praktičtí lékaři zajistili další potřebná vyšetření na osteologických pracovištích, nebylo v porovnávaných skupinách významně odlišné (tab. 5.2). O zajištění osteologického vyšetření a léčby osteoporózy žádalo dotazníkem nebo telefonicky 29,5 % pacientů v první skupině a 32,4 % kontaktovaných pacientů ve druhé skupině. Ani počty pacientů, kterým byla zajištěna doporučená vyšetření, se mezi skupinami statisticky významně nelišily. Vliv doporučení nebyl prokázán.
Výskyt zlomenin před přijetím pro sledovanou zlomeninu proximálního femuru v naší studii odpovídá výsledkům australské studie, v níž byla u 348 pacientů přijatých pro zlomeninu proximálního femuru registrována zlomenina před sledovanou zlomeninou proximálního femuru ve 40,8 % případů a zlomenina kontralaterální kyčle byla registrována v 15,9 % případů. Léčba osteoporózy v uvedeném sledování však byla zaznamenána v 9,5 % případů [123]. Před vznikem námi léčené zlomeniny proximálního femuru byla pouze 11 pacientům (5,3 %) z 207 poskytována kromě vápníku a vitaminu D léčba účinným antiosteoporotickým preparátem, což poukazuje na mezeru v sekundární prevenci osteoporózy v České Republice i jinde [84]. Domácí i zahraniční zkušenosti ukazují malou účinnost delegování opatření sekundární prevence zlomenin na praktické lékaře [4, 63,149]. Zahajování léčby je doporučováno již na ortopedickém pracovišti a delegování pokračování péče na praktické lékaře. Ve studii srovnávající intervenci za hospitalizace nebo až u praktického lékaře po šesti měsících bylo v intervenční skupině léčeno 67 % pacientů a ve druhé skupině pouze 30 % pacientů [43]. Také výsledky naší studie potvrzují, že v České republice chybí doporučený postup sekundární prevence zlomenin pro praktické lékaře opírající se o kvalitní metodologii [67], a potvrzují, že dostupnost potřebných vyšetření a léčby je limitována motivací praktických lékařů a omezením preskripce antiosteoporotických léků na specialisty [18, 19].
V japonské studii bylo sledováno po první zlomenině proximálního femuru 2 328 pacientek ve věku 65 a více let. Pacientky utrpěly zlomeninu v letech 2006 a 2007 a byly sledovány po dobu 1 roku po zlomenině. Pacientkám a jejich příbuzným byly rozeslány dotazníky s dotazem na výskyt dalších zlomenin a na poskytovanou antiosteoporotickou léčbu. Zpět bylo získáno 46,2 % dotazníků. U 21 % pacientek byla diagnostikována demence. Antiosteoporotická medikace byla před zlomeninou prvního proximálního femuru podávána u 185 pacientek (7,9 %); 19,6 % pacientek dostávalo antiosteoporotickou léčbu za hospitalizace po chirurgickém ošetření zlomeniny proximálního femuru. U 18,7 % pacientek byla antiosteoporotická léčba předepsána po propuštění z nemocnice, avšak pouze jedna třetina z těchto pacientek užívala antiosteoporotickou léčbu po dobu jednoho roku [62]. Podobně jako v jiných studiích a ve výše popsané studii jedna pětina pacientů v naší studii se zlomeninou proximálního femuru trpěla mentálním postižením. Tito pacienti nebyli zahrnuti

do naší studie a nedostávali žádné detailní doporučení týkající se léčby osteoporózy. Použití bisfosfonátů by však mělo být zváženo u pacientů s osteoporotickou zlomeninou i s mentálním postižením při prognóze přežití více než 6 měsíců [109]. Obdobně jako ve výše uvedené studii [62] pouze 46 % pacientů v naší studii poskytlo vyplněný dotazník. U 29,5 % pacientů ve studii nebylo možno získat žádnou informaci. Výsledky u našich pacientů, kdy též odmítají vyšetření a léčbu osteoporózy, musí být interpretovány v kontextu s komorbiditami, pokročilým věkem, nízkou expektací života a dalšími faktory [69].

7. Závěr

Ve studii bylo poskytnuto obecné nebo individuální doporučení sekundární prevence zlomenin 207 pacientům ve dvou skupinách. Studie přináší nové poznatky o možnostech sekundární prevence zlomenin u pacientů po zlomenině proximálního femuru, pokud jsou doporučení prevence delegována na praktické lékaře. Po více než dvou měsících po přijetí posledního pacienta v každé skupině byla pomocí dotazníku a případného telefonického rozhovoru získána informace, jak byla doporučení praktickými lékaři zajištěna. Podle těchto informací byla suplementace vápníkem nově zajištěna u 42,7 % pacientů a suplementace vitaminem D u 36,5 % pacientů. Antiosteoporotické preparáty byly nově poskytovány u 8,3 % pacientů. Osteologické vyšetření osteoporózy bylo poskytnuto 10,4 % pacientů. Pouze 21,7 % pacientů ze 207 zařazených do studie, buď formou dotazníku, nebo při telefonickém rozhovoru vyjádřilo zájem o zajištění vyšetření a léčby osteoporózy. 36,2 % pacientů z 207 vyšetření a léčbu osteoporózy odmítlo. Dalšími překážkami v realizaci sekundární prevence zlomenin je nedostatek informací o osteoporóze mezi traumatology a praktickými lékaři, nedostatečná koncentrace péče, obava z vedlejších účinků léčby osteoporózy, obava z narušeného kostního hojení v důsledku antiosteoporotické léčby, obava z ceny léčby a obava lékařů, že léčba nebude hrazena bez denzitometrického vyšetření.

8. Literatura

(číslování odpovídá dizertační práci)

1. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post–menopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2009; 20(2): 239–44.

2. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, Kyer C, Cooper C, Group IOFFW. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. Osteoporos Int 2013; 24(8):2135-2152.

3. Allen MR, Gineyts E, Leeming DJ, Burr DB, Delmas PD. Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra. Osteoporos Int 2008, 19(3): 329-337.

4. Andrade SE, Majumdar SR, Chan KA, Buist DS, Go AS, Goodman M, Smith DH, Platt R, Gurwitz JH. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. Arch Intern Med 2003; 163(17): 2052-2057.

5. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. J Bone Miner Res 2010; 25(2): 404-14.

6. Aspenberg P, Malouf J, Tarantino U, García-Hernandéz PA, Corradini C, Overgaard S, Stepan JJ et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on recovery after pertrochanteric hip fracture. J Bone Joint Surg Am 2016; 98(22):1868-78.

9. Bahl S, Coates PS, Greenspan SL. The management of osteoporosis following hip fracture: have we improved our care? Osteoporos Int 2003; 14(11): 884-888.

10. Bailey AJ, Paul RG, Knott L. Mechanisms of maturation and ageing of collagen. Mech Ageing Dev 1998; 106(1-2): 1-56.

12. Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT, McLean RR, Lu M, Cupples LA, Shaffer ML, Beiser AL, Kelly-Hayes M, Kiel DP. Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study. Arch Intern med 2007; 167(18):1971-1976.

14. Bessette L, Jean S, Davison KS, Roy S, Ste-Marie LG, Brown JP. Factors influencing the treatment of osteoporosis following fragility fracture. Osteoporos Int 2009; 20(11):1911-1919.

15. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. Bone 2008;42(3):597-602.

17. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293(18): 2257-64.

18. Blazkova S, Vytrisalova M, Palicka V, Stepan J, Byma S, Kubena AA, Hala T, Vlcek J: Osteoporosis risk assessment and management in primary care: focus on quantity and quality. J Eval Clin Pract 2010, 16(6): 1176-1182.

19. Blazkova S, Vytrisalova M, Stepan J, Palicka V, Býma S, Hála T, Vlček J: Secondary prevention of osteoporosis among general practitioners. Osteologicky Bull 2012, 17(1):32-35.

20. Bliuc D, Ong CR, Eisman JA, Center JR. Barriers to effective management of osteoporosis in moderate and minimal trauma fractures: a prospective study. Osteoporos Int 2005; 16(8): 977-982.

21. Bolet JA, Engh G, Pardon W. Epidemiology of Osteoporosis. Sex and Race Incidence of Hip Fractures. Arch Intern Med.1965;116.191-194.

22. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Torring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N et al. Treatment with denosumab reduces the incidence

of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab 2011**;** 96(6): 1727-1736.

23. 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; 15(2): 87–94.

24. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. J Am Geriatr Soc 2010; 58(2): 292-9.

25. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(4): 1415-23.

26. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. J Am Geriatr Soc 2006; 54(5): 782-9.

30. Close JC. How can you prevent falls and subsequent fractures? Best Pract Res Clin Rheumatol 2013;2 7(6): 821-34.

32. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, Melton LJ, Cummings SR, Kanis JA. (2011) Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2011; 22(5): 1277- 1288.

34. Cristofolini L, Juszczyk M, Martelli S, Taddei F, Viceconti M. In vitro replication of spontaneous fractures of the proximal human femur. J Biomech 2007; 40(13): 2837–2845.

36. Cumming RG, Thomas M, Szonyi G, et al. Home visits by an occupational therapist for assessment and modification of environmental hazards: a randomized trial of falls prevention. J Am Geriatr Soc 1999; 47(12): 1397-402.

38. Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. J Am Geriatr Soc 2008; 56(5): 935–41.

40. Džupa V, Bartoníček J, Skála-Rosenbaum J, et al. Úmrtí pacientů se zlomeninou proximálního femuru v průběhu prvního roku po úrazu. Acta Chir. Orthop. Traum. Čech. 2002; 69: 39-44.

41. Džupa V, Príkazský V, Pazdírek P, et al. Funkční výsledky rok po léčbě pacientů se zlomeninou proximálního femuru. Osteologický Bulletin 2002, p. 61-67.

43. Edwards BJ, Koval K, Bunta AD, Genuario K, Hahr A, Andruszyn L, Williams M: Addressing secondary prevention of osteoporosis in fracture care: follow-up to "own the bone". J Bone Joint Surg Am 2011, 93(15):e87.

44. Eisenberg DF, Placzek H, Gu T, Krishna A, Tulsi BB. Cost and consequences of noncompliance to oral bisphosphonate treatment. Journal of managed care & specialty pharmacy 2015; 21(1): 56-65.

46. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. Osteoporos Int 2004, 15(10): 767-778.

47. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med 1997; 157(22): 2617-24.

50. von Friesendorff M, Besjakov J, Åkesson K Long-term survival and fracture risk after hip fracture: a 22-year follow-up in women. J Bone Miner Res 2008; 23(11): 1832–1841.

51. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. Clin Orthop 1980; 150: 163–171.

52. Ganda K, Schaffer A, Seibel MJ. Predictors of re-fracture amongst patients managed within a secondary fracture prevention program: a 7-year prospective study. Osteoporos Int 2015;26(2):543-51.

54. Garnero P. The contribution of collagen crosslinks to bone strength. BoneKey Rep 2012; 1:182.

55. Garnero P, Borel O, Gineyts E, Duboeuf F, Solberg H, Bouxsein ML, et al. Extracellular post-translational modifications of collagen are major determinants of biomechanical properties of fetal bovine cortical bone. Bone 2006; 38(3): 300-309.

62. Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, Ito Y, Nakano T, Watanabe Y. The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture. Calcif Tissue Int 2012: 90(1): 14-21.

63. Harrington JT, Broy SB, Derosa AM, Licata AA, Shewmon DA: Hip fracture patients are not treated for osteoporosis: a call to action. Arthritis Rheum 2002; 47(6): 651-654.

66. Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM, Hwu PB, Sakkee AN, van der Ham F, et al.. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. Bone 2005, 37(6):825-832.

67. Hoang-Kim A, Schemitsch E, Sale JE, Beaton D, Warmington K, Kulkarni AV, Reeves S: Understanding osteoporosis and fractures: an introduction to the use of qualitative research. Arch Orthop Trauma Surg 2014; 134(2): 207-217.

68. Ikegami S, Uchiyama S, Nakamura Y, Mukaiyama K, Hirabayashi H, Kamimura M, et al. Factors that characterize bone health with aging in healthy postmenopausal women. J Bone Miner Metab 2014; 33(4): 440-447.

69. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. Ther Clin Risk Manag 2008; 4(1):269-28.

71. Johnell O, Gullberg B, Allander E, et al, and the MEDOS Study Group. The Apparent Incidence of Hip Fracture in Europe: A Study of National Register Sources.Osteoporosis Int 1992; 2(6): 298-302.

74. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet. 2002; 359: 1929-36.

76. Kanis JA. The Incidence of Hip Fractures in Europe, Osteoporosis Int 1993; 3(Suppl 1): 10-15.

78. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004; 35(2): 375-82.

80. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008; 19(4): 385-97.

82. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C,Christiansen C,Cummings S,Eisman JA,Fujiwara S,Gluer C,Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int. 2007; 18(8): 1033-46.

83. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 9(8): 1137-41.

84. Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, McCloskey EV. The osteoporosis treatment gap. J Bone Miner Res 2014; 29(9): 1926-1928.

85. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, et al. Hip fractures in Finland between 1970 and 1997 and predictions for the future.The Lancet 1999; 353: 802-805.

87. Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S, et al. Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. JAMA 2007; 298(4): 413-22.

88. Kim SC, Kim MS, Sanfelix-Gimeno G, et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a cross-national study. Am J Med 2015; 128(5): 519-526.1e.

89. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population based 3-year intervention study. J Bone Miner Res 2004; 19(3):370–378.

92. Leali PT, Muresu F, Melis A, Ruggiu A, Zachos A, Doria C. Skeletal fragility definition. Clinical cases in mineral and bone metabolism 2011; 8(2):11-13.

96. Levine S, Mankin M, Menczel J, et al. Incidence of Fractures of the Proximal End of the Femur in Jerusalem. The Journal of Bone and Joint Surgery 1970; 52-A,6:1193-1202.

97. Lochmuller EM, Zeller JB, Kaiser D, Eckstein F, Landgraf J, Putz R, Steldinger R. Correlation of femoral and lumbar DXA and calcaneal ultrasound, measured in situ with intact soft tissues, with the in vitro failure loads of the proximal femur. Osteoporos Int. 1998; 8(6): 591-8.

98. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007; 357(18): 1799–1809.

99. Madureira MM, Takayama L, Gallinaro AL, Caparbo VF, Costa RA, Pereira RM. Balance training program is highly effective in improving functional status and reducing the risk of falls in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. Osteoporos Int 2007; 18(4): 419-25.

100. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312: 1254-9.

101. Mathoo J, Cranney A, Papaioannou A, Adachi J. Rational use of oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2004; 2(1):17–23.

102. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001; 344(5): 333-40.

104. McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. Osteoporos Int 2011; 22(7): 2083-98.

105. Melton L J 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res. 1992; 7(9): 1005-10.

107. Misof BM, Fratzl-Zelman N, Paschalis EP, Roschger P, Klaushofer K. Long-term safety of antiresorptive treatment: bone material, matrix and mineralization aspects. BoneKEy Rep 2015;4: 634.

108. Morin S, Rahme E, Behlouli H, Tenenhouse A, Goltzman D, Pilote L. Effectiveness of antiresorptive agents in the prevention of recurrent hip fractures. Osteoporos Int. 2007; 18(12): 1625-32.

109. Mosk CA, Mus M, Jos PAM Vroemen JPAM, van der Ploeg T, Vos DI, Elmans LHGJ, van der Laan L. Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patients. Clinical Interventions in Aging 2017; 12: 421-430.

110. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(6): 1871–80.

112. Odetti P, Rossi S, Monacelli F, Poggi A, Cirnigliaro M, Federici M, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging. Ann N Y Acad Sci 2005; 1043:710-717.

114. Omsland TK, Emaus N, Tell GS, et al. Ten-year risk of second hip fracture. A NOREPOS study. Bone 2013; 52(1): 493-7.

115. Osaki M, Tatsuki K, Hashikawa T, Norimatsu T, Chiba K, Motokawa S, Furuichi I, Doiguchi Y, Aoyagi K, Shindo H. Beneficial effect of risedronate for preventing recurrent hip fracture in the elderly Japanese women. Osteoporos Int 2012; 23(2): 695-703.

116. Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, et al. Current and projected rates of hip fracture in Canada. Can Med Assoc J, 1997; 157(10): 1357-63.

118. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D, Tenenhouse A, Pickard L, Olszynski WP, Davison KS *et al*: The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Osteoporos Int 2008, 19(4):581-587.

120. Poole KE, Mayhew PM, Rose CM, Brown JK, Bearcroft PJ, et al. Changing structure of the femoral neck across the adult female lifespan. J Bone Miner Res 2010; 25(3): 482–491.

121. Poole KE, Treece GM, Mayhew PM, Vaculík J, Dungl P, Horák M, Štěpán JJ, Gee AH. Cortical thickness mapping to identify focal osteoporosis in patients with hip fracture, PloS One 2012;7(6):e38466.Epub 2012 Jun 11.

123. Port L, Center J, Briffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J. Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. Osteoporos Int 2003 14(9):780–784.

125. Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, Mertens R, Sumkay F, Vannecke C, Deswaef A, Verpooten GA, Reginster JY. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. J Bone Joint Surg Am 2008; 90(10):2142-2148.

126. Reid IR. Efficacy, effectiveness and side effects of medications used to prevent fractures. J Intern Med 2015; 277(6): 690-706.

128. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. Calcif Tissue Int 2008; 82(2): 102-7.

131. Roerholt C, Eiken P, Abrahamsen B. Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence. Osteoporos Int 2009; 20(2):299-307.

132. Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, Brixen K, Vestergaard P. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. J Bone Miner Res 2009; 24(7): 1299-1307.

134. Saito M, Kida Y, Kato S, Marumo K. Diabetes, collagen, and bone quality. Curr Osteoporos Rep 2014; 12(2): 181-188.

137. Sale JE, Gignac MA, Frankel L, Hawker G, Beaton D, Elliot-Gibson V, Bogoch E. Patients reject the concept of fragility fracture-a new understanding based on fracture patients' communication. Osteoporos Int 2012, 23(12): 2829-2834.

141. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the american society for bone and mineral research. J Bone Miner Res 2014;29(1):1-23.

143. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998; 128(10): 801-809.

146.Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 2006; 81(8): 1013-22.

147. Skála-Rosenbaum J, Džupa V, Bartoška R et al. Subsequent contralateral hip fractures: can at-risk patients be identified? An observational study of 5,102 patients. International Orthopaedics (SICOT) 2015; 39(4): 755-760.

149. Solomon DH, Finkelstein JS, Katz JN, Mogun H, Avorn J. Underuse of osteoporosis medications in elderly patients with fractures. Am J Med 2003; 115(5): 398-400.

150. Stepan JJ, Vaculik J, Pavelka K, Zofka J, Johansson H, Kanis JA. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. Calcif Tissue Int 2012; 90(5): 365-72.

151. Stevens JA, Olson S: Reducing falls and resulting hip fractures among older women MMWR Recomm Rep 2000;49(RR-2):3-12.

153. Štěpán J, Vaculík J, Palička V, Dungl P, Vyskočil V, Pavelka K. Péče o pacienty s nízkotraumatickou zlomeninou horního konce stehenní kosti. II. Následná osteologická péče. Doporučený postup České revmatologické společnosti, Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a České společnosti pro ortopedii a traumatologii. Čes. Revmatol. 2015;23(2): 43-56.

154. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370(9588): 657-66.

155. Teng GG, Warriner A, Curtis JR, Saag KG. Improving quality of care in osteoporosis. opportunities and challenges. Curr Rheumatol Rep 2008; 10(2):123-130.

156. Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, Slosman D, Nydegger V, Vasey H, Bonjour JP. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. J Am Coll Nutr 1992; 11:519-525.

157. Thompson K, Rogers MJ. Statins prevent bisphosphonate-induced gamma,delta-T-cell proliferation and activation in vitro. J Bone Miner Res 2004; 19(2): 278-88.

158. US Census Bureau: US Interim Projections by Age, Sex, Race and Hispanic Origin. Washington, DC: US Census Bureau, March 18,2004. Available at: http://www.census.gov/ipc/www/usinterimproj/natprojtab02a.pdf.Accessed July 28,2008.

159. Vaculík J, Braun M, Dungl P, Pavelka K, Stepan JJ.Serum and bone pentosidine in patients with low impact hip fractures and in patients with advanced osteoarthritis, BMC Musculoskelet Disord. 2016 Jul 22;17:308. doi: 10.1186/s12891-016-1168-7.

160. Vaculík J, Dungl P, Malkus T, Majerníček M, Podškubka T, Pavelka K, Štěpán J: Péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti. I. Ortopedická péče. Doporučené postupy České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu. Čes Revmatologie 2009, 17(3):134-144.

161. Vaculík J, Malkus T, Majerníček M, Podškubka A, Dungl P. Incidence zlomenin proximálního femuru. Ortopedie 2007; 1(2): 62-68.

162. Vashishth D. Advanced glycation end-products and bone fractures. IBMS BoneKEy 2009; 6(8): 268-278.

163. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. Bone 2001; 28(2):195-201.

164. Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, Merabet Z, Leeming DJ, Byrjalsen I, et al. Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. Bone 2006; 39(5): 1073-1079.

165. Vochteloo AJ, Borger van der Burg BL, Roling MA, et al. Contralateral hip fractures and other osteoporosis-related fractures in hip fracture patients: incidence and risk factors. An observational cohort study of 1,229 patients. Arch Orthop Trauma Surg 2012;132(8):1191-7.

166. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(5): 2787– 2793.

168. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. Bone 2002; 31(1):1-7.

170. Yli-Kyyny T, Tamminen I, Syri J, Venesmaa P, Kröger H. Bilateral hip pain. The Lancet 2011; 377: 2248.

171. Zebaze RMD, Seeman E. Epidemiology of hip and wrist fractures in Cameroon, Africa. Osteoporosis Int 2003; 14(4): 301-305.

9. Seznam publikací

9.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace

9.1.1. s IF

Vaculík J, Čelko A, Dungl P, Majerníček M, Stepan J, Džupa V: Secondary fracture prevention in hip fracture patients requires cooperation from general practitioners, Archives of Osteoporosis 2017; **IF 1,96,** přijato k publikaci

Vaculík J, Braun M, Dungl P, Pavelka K, Stepan JJ.Serum and bone pentosidine in patients with low impact hip fractures and in patients with advanced osteoarthritis, BMC Musculoskelet Disord 2016; 17:308. doi: 10.1186/s12891-016-1168-7 **IF 1,684**

Stepan JJ, **Vaculik J**, Pavelka K, Zofka J, Johansson H, Kanis JA. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. Calcif Tissue Int 2012; 90(5): 365–72 **IF 2,376**

Poole KE, Treece GM, Mayhew PM, **Vaculík J**, Dungl P, Horák M, Štěpán JJ, Gee AH. Cortical thickness mapping to identify focal osteoporosis in patients with hip fracture, PloS One 2012; 7(6): e38466.Epub 2012 Jun 11 **IF 4,092**

Poole K, Skingle L, Gee A, Turmezei T, Johannesdottir F, Blesic K, Rose C, Vindlacheruvu M, Donell S, **Vaculík J**, Dungl P, Horák M, Štěpán J, Reeve J, Treece G. Focal osteoporosis defects play a key role in hip fracture. Bone 2016; 94:124-134 **IF 3,736**

9.1.2. bez IF

Vaculík J, Dungl P, Malkus T, Majerníček M, Podškubka T, Pavelka K, Štěpán J: Péče o pacienty se zlomeninou horního konce stehenní kosti. I. Ortopedická péče. Doporučené postupy České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu. Čes Revmatologie 2009; 17(3):134–144

Štěpán J, **Vaculík J**, Palička V, Dungl P, Vyskočil V, Pavelka K. Péče o pacienty s nízkotraumatickou zlomeninou horního konce stehenní kosti. II. Následná osteologická péče. Doporučený postup České revmatologické společnosti, Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a České společnosti pro ortopedii a traumatologii. Čes. Revmatologie 2015; 23(2): 43–56

Vaculík J, Malkus T, Majerníček M, Podškubka A, Dungl P. Incidence zlomenin proximálního femuru. Ortopedie 2007; 1(2): 62–68.

8.2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace

9.2.1. s IF

Povýšil C, Kaňa R, Dundr P, Tvrdík D, Horák M, **Vaculík J**, Podškubka A, Kubeš R. Distribution of chondrocytes containing alpha-smooth muscle actin in human normal, osteoarthrotic, and transplanted articular cartilage. Pathology research and practice 2008;204(12): 883-890 **IF 0,72**

9.2.2. bez IF

Podškubka A**,** Staša M, Dvořák V, **Vaculík J**: Artroskopická subakromiální dekomprese. Acta Chir. Orthop. Traum. čechslov. 2000, 67(3): 175-180

Podškubka A, Kasal T, **Vaculík J**, Krystlík Z: Artroskopická rekonstrukce předního zkříženého vazu transtibiální technikou štěpem z lig. patellae – výsledky po 5 až 6 letech. Acta Chir. Orthop. Traum. čechoslov. 2002, 69, (3): 169-174

Vaculík J, Tóth L, Trnovský M: Výsledky bederních diskektomií. Acta Chir. Orthop. Traum. Čechoslov. 2003, 70(2): 89-9

Majerníčk M, Dungl P, Kolman J, Malkus T, **Vaculík J**: Osteosyntéza intrakapsulárních zlomenin krčku stehenní kosti metodou DHS. Acta Chir. Orthop. Traum. Čechoslov. 2009, 76(4): 319-325

Vaculík J, Horák M, Malkus T, Majerníček M., Dungl P, Podškubka A: Stabilita osteosyntézy nestabilních pertrochanterických zlomenin DHS a PFN v randomizované studii. Ortopedie 2008; 2(3): 108-113

Vaculík J, Malkus T, Majerníček M, Dungl P, Podškubka A. Závislost typu následné péče a mortality u pacientů po ošetření zlomeniny proximálního femuru na úrovni soběstačnosti a mobility před úrazem. Ortopedie 2009; 3(6): 284-290

Majerníček M, Dungl P, **Vaculík J**, Malkus T. Léčba zlomenin krčku stehenní kosti. Ortopedie 2009; 3(6): 292-298

Horák M, Krystlík Z, **Vaculík J**, Mašek M, Kašpar M, Koutníková H, Dungl P. Účinnost podané chemoterapie u pacientů s osteosarkomem lze posoudit použitím CT perfuze. Ortopedie 2010; 4(4): 189-194

Malkus T, **Vaculík J**, Dungl P, Majerníček M. Problematika pertrochanterických zlomenin. Ortopedie 2009; 3(6): 274-282

Povýšil C, Dungl P, Skálová H, **Vaculík J**, Horák M, Povýšilová V. Histopatologické změny skeletu u pacientů se zlomeninou krčku kosti stehenní. Ortopedie 2009; 3(6): 270-273

Skácelová S, **Vaculík J**, Šimková G, Marešová K, Dungl P, Pavelka K, Štěpán J. Absolutní riziko osteoporotické zlomeniny kyčle u nemocných s frakturou kyčle. Ortopedie 2008; 2(3): 115-119

Štěpán J, **Vaculík J**, Dungl P. Atypické zlomeniny a dlouhodobá antiresorpční terapie osteoporózy. Osteologický Bulletin 2011; 16(2): 38-42

Ošťádal M, Chomiak J, Frydrychová M, Dungl P, **Vaculík J.** Ponsetiho metoda při léčbě pes equinovarus congenitus (PEC). Neonatologické listy 2011; 17(2): 3–6