



Komentarz

dr hab. med. Marek Tańtają
prof. nadzw. CMKP
Klinika Medycyny Rodzinnej
i Chorób Wewnętrznych CMKP
w Warszawie

Kluczowym problemem w terapii osteoporozy jest zmniejszenie ryzyka złamań szkieletu, szczególnie bliższego końca kości udowej oraz trzonów kręgowych. Redukcję liczby złamań można osiągnąć przez zwiększenie masy kostnej, poprawę jakości tkanki kostnej oraz ograniczenie liczby upadków dzięki poprawie sprawności ruchowej. Badania objęte nazwą Women's Health Initiative były pierwszą dużą, prospektywną próbą kliniczną, pozwalającą ocenić skuteczność oraz bezpieczeństwo dwóch metod farmakologicznego leczenia osteoporozy: hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) oraz suplementacji wapnia i witaminy D.

Fizjologiczne oddziaływanie estrogenów na układ kostny jest korzystne. Hormony te za pośrednictwem swoistych receptorów hamują powstawanie i aktywność osteoklastów oraz przyspieszają ich apoptozę. Z drugiej strony, dzięki hamowaniu apoptozy osteoblastów, wydłużają czas życia komórek kościotwórczych. Zwiększają ponadto wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, stymulują syntezę aktywnego metabolitu witaminy D – $1,25(\text{OH})_2$ witaminy D – oraz zwiększają reabsorpcję wapnia w cewkach nerkowych.

Narastający od okresu menopauzy niedobór hormonów estrogenowych powoduje zaburzenie równowagi między procesami resorpcji i tworzenia kości, postępującą utratę masy kostnej, pogorszenie jakości szkieletu i wzrost częstości złamań. Prospektywne badania kliniczne przeprowadzone w ramach programu WHI wykazały, że zarówno substytucja estrogenowo-progestagenowa u kobiet z zachowaną macicą, jak i podawanie samych estrogenów u kobiet po histerektomii powodują wzrost gęstości mineralnej kości (BMD) w kręgosłupie oraz bliższej nasadzie kości udowej. Estrogeny, podobnie jak inne leki antyresorpcyjne, zwalniają nadmierną szybkość przebudowy kości, pozwalają na pełniejszą mineralizację szkieletu oraz zmniejszają porowatość kości korowej. Badania WHI udowodniły, że terapia estrogenowa oraz substytucja estrogenowo-progestagenowa zmniejszają ryzyko złamań kośćca, w tym bliższej nasady kości udowej i trzonów kręgowych, proporcjonalnie do czasu trwania leczenia. Ten korzystny wpływ na układ kostny okupiony jest jednak wzrostem ryzyka zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej i ra-

ka piersi u kobiet poddanych terapii estrogenowo-progestagenowej oraz udaru mózgu i choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentek leczonych jedynie estrogenami.

Dokładniejsza analiza metodyki i wyników programu WHI nasuwa jednak szereg wątpliwości. Jednym z celów badania była ocena skuteczności zastępczej terapii hormonalnej w prewencji złamań osteoporotycznych. Do leczenia kwalifikowano więc osoby wiele lat po menopauzie, ze stosunkowo wysokim ryzykiem złamania szkieletu. W rezultacie średni wiek kobiet włączonych do programu wynosił aż 63 lata, co oznacza, że znaczna część pacjentek rozpoczynała terapię hormonalną po 60, a nawet po 65 r.ż. Leczenie hormonalne było więc wdrażane u kobiet, które w dużej części, z racji zaawansowanego wieku i współistniejących schorzeń, miały już zmiany miażdżycowe w ścianach naczyń krwionośnych oraz podwyższone ryzyko rozwoju chorób nowotworowych. Jako terapię wybrano popularne w USA, skoniugowane estrogeny izolowane z moczu ciężarnych kłaczy oraz octan medroksyprogesteronu. W Polsce, podobnie jak w innych krajach europejskich, stosowany jest najczęściej naturalny 17β -estradiol, podawany zarówno doustnie, jak i parenteralnie, oraz różnorodne preparaty gestagenowe, coraz częściej stosowane drogą przezskórną.

Najważniejszym, trudnym do uwzględnienia w badaniu klinicznym, warunkiem prawidłowego i bezpiecznego leczenia hormonalnego jest jednak indywidualizacja terapii. Przy wyborze preparatów hormonalnych, drogi ich podania, czasu rozpoczęcia i kontynuowania terapii powinno się uwzględnić m.in. stan kliniczny pacjentki, jej wiek, wagę, natęgi oraz współistniejące choroby. Niewątpliwą zasługą programu WHI było zwrócenie uwagi na wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz raka piersi w miarę wydłużania czasu trwania leczenia hormonalnego, szczególnie u starszych kobiet.

Współczesne zalecenia, uwzględniające bilans korzyści i zagrożeń terapii hormonalnej, nie wymieniają już osteoporozy jako wystarczającego, samodzielnego wskazania do wdrożenia HTZ. Stosowanie estrogenów lub estrogenów w połączeniu z gestagenami pozostaje natomiast skuteczną metodą leczenia u kobiet z nasilonymi objawami naczynioruchowymi, we wczesnym okresie pomenopauzalnym. Zastępcza terapia hormonalna powinna być rozpoczynana możliwie wcześnie po wystąpieniu menopauzy, a niekiedy już w okresie okołomenopauzalnym. Preparaty hormonalne należy stosować możliwie krótko i w najniższych skutecznych dawkach. Ryzyko prawidłowo prowadzonego i kontrolowanego leczenia, trwającego nie dłużej niż 5 lat uznawane jest za niewielkie. Kontynuacja terapii przez kolejne 5 lat wymaga już bardzo dużej ostrożności i ścisłego monitorowania. Przedłużanie leczenia ponad 10 lat i stosowanie go u kobiet powyżej 60 r.ż. jest natomiast przeciwwskazane. Przeprowadzenie niezbędnych badań ginekologicznych przed rozpoczęciem leczenia oraz systematyczne monitorowanie jego bezpieczeństwa uznawane jest za oczywiste.

Drugim celem programu WHI była ocena skuteczności łączonej suplementacji wapnia i witaminy D w prewencji złamań osteoporotycznych. Właściwa podaż wapnia i witaminy D jest warunkiem osiągnięcia w okresie młodości szczytowej masy kostnej, a po 30-40 r.ż. pozwala hamować proces fizjologicznego obniżania się masy szkieletu. Aktywna postać witaminy D zwiększa wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, podwyższa kalcemię oraz ogranicza sekrecję PTH przez przytarczycę, przyczyniając się do wzrostu BMD, szczególnie kości korywej. Witamina D powoduje także zwiększenie masy i siły skurczu mięśni szkieletowych, poprawiając w ten sposób sprawność ruchową, szczególnie u osób starszych. W Polsce zaleca się, aby spożycie wapnia wynosiło u osób dorosłych 1000 mg/24 h, a u kobiet w okresie pomenopauzalnym i osób w podeszłym wieku 1500 mg/24 h. Tymczasem rzeczywista zawartość wapnia w diecie szacowana jest na zaledwie 400-600 mg/24 h. Wykładnikiem zaopatrzenia organizmu w witaminę D jest stężenie w surowicy jej wątrobowego metabolitu: 25OH witaminy D. Wyniki badań opublikowanych w ostatnich latach wskazują, że aby zapobiec rozwojowi wtórnej nadczynności przytarczyc i zapewnić właściwą sprawność mięśni szkieletowych konieczne jest utrzymywanie stężenia 25OHD ≥ 30 ng/ml.

Kobiety biorące udział w programie WHI miały w założeniu otrzymywać dobową suplementację 1000-1100 mg wapnia

elementarnego oraz 400 j.m. witaminy D3. W rzeczywistości, po 3 latach trwania badania jedynie około dwóch trzecich z nich nadal przyjmowało zalecane preparaty. Pierwsze opublikowane wyniki badania WHI wskazywały, że suplementacja wapnia i witaminy D zwiększa wprawdzie BMD bliższej części kości udowej, ale nie wpływa istotnie na częstość złamań kośćca. Dopiero wyłączenie z analizy statystycznej kobiet, które przez co najmniej 6 miesięcy nie przyjmowały zalecanych preparatów, dowiodło, że systematyczne leczenie węglanem wapnia i witaminą D zmniejsza ryzyko złamania bliższego końca kości udowej o blisko 30%.

Wyniki kolejnych prospektywnych badań opublikowanych w ostatnich latach wskazują, że osiągnięcie wyraźnej redukcji liczby złamań w obrębie bliższego końca kości udowej wymaga przyjmowania witaminy D w dobowej dawce > 700 j.m. Szczególnie korzystne efekty terapii obserwowane są u osób starszych z niskim spożyciem wapnia w diecie i znacznymi niedoborami witaminy D. Wykazano m.in., że u takich pacjentów suplementacja zapewniająca dobową podaż 1200 mg wapnia oraz 800 j.m. witaminy D zmniejsza o połowę ryzyko upadku.

Zalecając regularne przyjmowanie preparatów wapnia i witaminy D, należy przypominać pacjentom o konieczności zwiększenia ilości wypijanych płynów do co najmniej 1,5-2,0 l/24 h, aby zminimalizować ryzyko kamicy układu moczowego.

III Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

CHOROBY CYWILIZACYJNE - WYZWANIEM DLA MEDYCyny RODZINNEJ W XXI WIEKU

Przewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego:
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Steclwko

18 - 21 września,
2008 roku, Wrocław, Hala Stulecia

Tematy wiodące:

- Leczenie bólu w praktyce lekarza rodzinnego
- Choroby układu sercowo-naczyniowego
- Alergologia • Pediatria • Cukrzyca
- Endokrynologia • Pulmonologia • Onkologia
- Szczepienia • Nefrologia • Opieka paliatywna
- Choroby serca i naczyń • Zaburzenia metaboliczne • Medycyna rodzinna
- Gastroenterologia • Neurologia i psychiatria • Choroby zakaźne • Uzależnienia

Kontakt w Sprawach Naukowych:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław
tel. 071 325 51 26, zmr@zmr.am.wroc.pl

Kontakt w Sprawach Organizacyjnych:

Symposium
Rynek Języcy 1, 60-870 Poznań
tel. 061 662 80 20/21, fax 662 80 22
biuro@symposium.pl, www.symposium.pl



www.IIIKongresptmr.wroc.pl