

Znaczenie postępowania leczniczego w leczeniu osteoporozy dla jakości życia kobiet w wieku menopauzalnym

Antiresorptive treatment and quality of life in postmenopausal women

Jan Gmiński

Osteoporoza jest często występującą chorobą metaboliczną kości, charakteryzującą się zmniejszoną gęstością mineralną kości, co prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. Celem leczenia osteoporozy jest nie tylko zapobieganie złamaniom kości, lecz także poprawa jakości życia pacjentów. Wśród leków, które w wyniku badań klinicznych, spełniających kryteria evidence-based EBM, zostały zaakceptowane w leczeniu osteoporozy, na uwagę zasługują estrogeny, bisfosfoniany, kalcytonina i raloksifen. W badaniu PROOF oraz analizie post-hoc uzyskane wyniki wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania donosowej kalcytoniny łososiowej w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa i szyjki kości udowej u kobiet z osteoporozą menopauzalną. Pozakostne działania kalcytoniny to przede wszystkim jej efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny, przerywają błędne koło, obejmujące ból osteoporotyczny, upośledzenie ruchliwości, zwiększoną resorpcję kości, co bezpośrednio prowadzi do kolejnych złamań.

Słowa kluczowe: osteoporoza, jakość życia, kalcytonina

(Przegląd Menopauzalny 2002; 1: 53–59)

Osteoporoza jest przewlekłą chorobą metaboliczną kości, prowadzącą wskutek zmniejszenia gęstości mineralnej i zaburzeń w mikroarchitekturze kości do zwiększonej częstości złamań. Postęp cywilizacyjny, rezultatem którego jest wzrost długości życia, a równocześnie niekorzystne zmiany w stylu życia – dieta uboga w wapń, liczne używki oraz zmniejszona aktywność fizyczna sprzyjają zwiększonej zachorowalności na osteoporozę.

Według danych *International Osteoporosis Foundation* (IOF) problem dotyczy ponad 200 mln kobiet na całym świecie, spośród których 20-25 proc. dozna złamania kręgu po 50. roku życia. Prognozy na najbliższe

lata są wyjątkowo niekorzystne – wzrośnie liczba chorych na osteoporozę, zwiększy się liczba złamań, co pociągnie za sobą wzrost kosztów medycznych i społecznych. Sytuacja ta wymaga zdecydowanych i skutecznych działań.

W ostatnich kilkunastu miesiącach jesteśmy świadkami prawdziwej rewolucji w podejściu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych z osteoporozą [1, 2]. Chociaż nadal kluczową rolę odgrywa ocena gęstości mineralnej kości (BMD) w obrębie szyjki kości udowej, to kładzie się coraz większy nacisk na kliniczne czynniki ryzyka, których współwystępowanie u osoby badanej decyduje o wzroście ryzyka względnego (RW) złamania. Do naj-

Zakład Biochemii Doświadczalnej i Klinicznej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląska Akademia Medyczna
Poradnia Osteoporozy i Chorób Metabolicznych, Diagnostyczne Centrum Zdrowia Kobiety

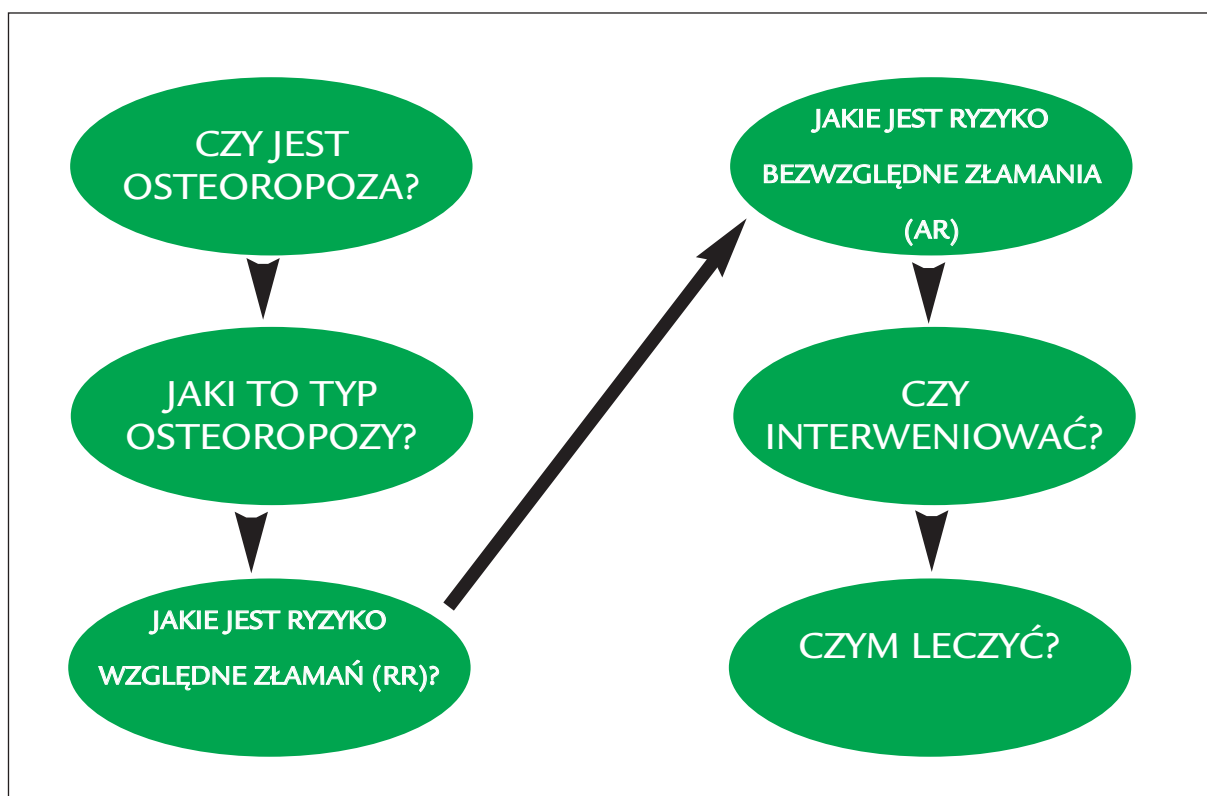


istotniejszych zalicza się: wystąpienie złamania szyjki kości udowej u matki, zaburzenia widzenia, palenie tytoniu, niską masę ciała oraz nieprawidłowo podwyższone stężenia markerów obrotu kostnego. Na podstawie długoletnich badań epidemiologicznych, prowadzonych w wybranych populacjach europejskich, m.in. Szwecji, opracowano tabele przyporządkowujące poszczególnym czynnikom klinicznym rangi, co pozwala na liczbowe określenie wartości RW [1]. Uzyskany iloczyn RW densytometrycznego i klinicznego jest podstawą wyliczenia ryzyka bezwzględnego złamania w ciągu 10 lat (RB), na podstawie rejestru częstości złamań kości w populacji zróżnicowanej pod względem wieku i płci.

Biorąc pod uwagę fakt, że w Polsce brak jest danych epidemiologicznych odnośnie ryzyka wystąpienia złamania w zależności od występujących czynników klinicznych oraz dużego zróżnicowania częstości złamań pomiędzy populacjami europejskimi, posługiwanie się danymi z cytowanych publikacji z jednej strony obarczone jest pewnym błędem, z drugiej jednak uświadamia lekarzowi praktykowi szczególne znaczenie czynników klinicznych obok magii wartości BMD. Kolejnym istotnym etapem jest określenie tzw. progu interwencji terapeutycznej, tzn. wartości bezwzględnego ryzyka złamania w perspektywie 10 lat, uzasadniającego ze względów ekonomicznych i społecznych podjęcie leczenia.

Racjonalne podejście szacuje stosowanie leczenia przeciwoosteoporotycznego przez 3-5 lat, z utrzymywaniem się przez dalsze lata korzyści kosztnych z jego wcześniejszego stosowania, uzależnionych od wybranego leku. Próg interwencji został ustalony arbitralnie na poziomie 10 proc.; przyjmuje on niższe wartości dla populacji młodszej (5-10 proc.), a wyższe dla starszej (10-15 proc.). Powyższy sposób podejścia klinicznego wyraźnie przypomina znaną od kilku lat taktykę postępowania w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca. Nie jest on nastawiony na redukcję natężenia jednego z czynników ryzyka, lecz nakazuje postępować kompleksowo i w sposób zindywidualizowany, ukierunkowany na redukcję globalnego ryzyka złamań wynikającego z badania densytometrycznego, współwystępowania czynników klinicznych z uwzględnieniem cech demograficznych danej populacji. Schemat postępowania diagnostycznego przedstawiono na ryc. 1.

Zmiana w sposobie podejścia do rozpoznania osteoporozy i podjęcia decyzji o leczeniu wywarła piętno na dalszym ciągu decyzyjnym, dotyczącym wyboru optymalnej terapii. Detronizacja BMD jako jedyne parametru uzasadniającego włączenie leczenia, a równocześnie ukierunkowanie na pacjenta i jego problemy zdrowotne pozwala sformułować szereg celów terapeutycznych, często znacznie wykraczających poza problem osteoporozy (tab. I.)



Ryc. 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w osteoporozie



Tab. I. Cel leczenia osteoporozy

- ▶ zapobieganie złamaniom,
- ▶ poprawa jakości życia,
- ▶ uzyskanie długotrwałego efektu,
- ▶ korzystny wpływ na choroby towarzyszące,
- ▶ hamowanie utraty kości.

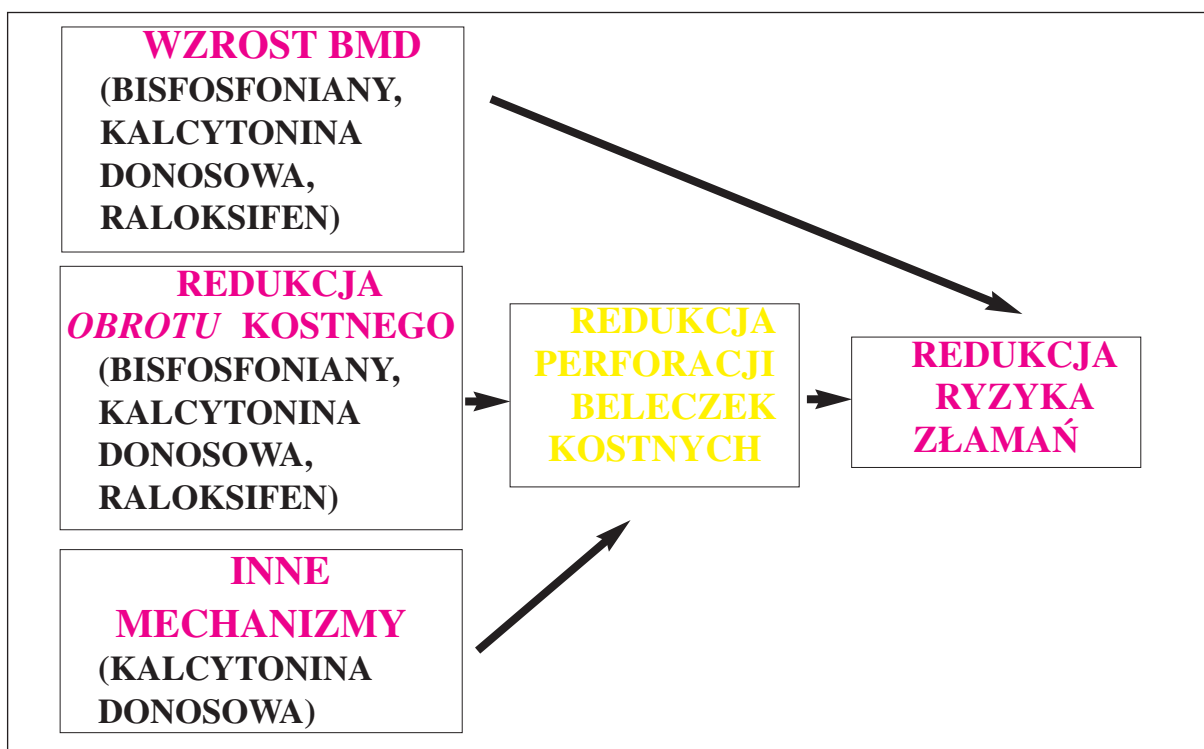
Mniejsze zainteresowanie BMD jako markerem skuteczności stosowanej terapii antyresorpcyjnej wynika z faktu, że analiza *post-hoc* badań prospektywnych wskazuje, że wzrost tego parametru odpowiada zaledwie za 4–16-procentową redukcję złamań kręgow. Leiki antyresorpcyjne wywierają więc inne, nie do końca poznane działania, których efektem jest poprawa jakości kości (ang. *bone quality*), prowadząca do istotnej z punktu widzenia klinicznego redukcji złamań.

Złamania są najlepiej zdefiniowanym skutkiem klinicznym osteoporozy. Ich występowanie w obrębie szyjki kości udowej oraz kręgosłupa wiąże się z bardzo istotnym wzrostem ryzyka zgonu, inwalidyzacji oraz kosztów medycznych i społecznych. Ukierunkowanie terapii przeciwosteoporotycznej na pacjenta zwraca uwagę na niedoceniany do niedawna aspekt wpływu na jakość życia. Osteoporoza jest źródłem dolegliwości fizycznych, psychicznych i społecznych wpływających niekorzystnie na jakość życia. Scho-

zenie to dotyka w głównej mierze osoby w wieku podeszłym, nakładając się na dotychczas występujące patologie, wymagające stosowania różnych sposobów leczenia. Najważniejszym czynnikiem ograniczającym codzienne czynności pacjenta i eliminującym go z aktywnego życia społecznego jest ból. Złamania kręgów, z których 2/3 jest klinicznie *niema* i występuje bez towarzyszącego urazu, są przyczyną ostrego i przewlekłego bólu. Prowadzi to do konieczności przyjmowania leków przeciwbólowych, obciążonych często licznymi działaniami ubocznymi, ograniczenia aktywności ruchowej do unieruchomienia włącznie, a czasem konieczna może okazać się hospitalizacja, będąca źródłem uciążliwości dla pacjenta i jego rodziny, a generując koszty medyczne, także dla społeczeństwa.

Deformacje kości w obrębie klatki piersiowej niezależnie od powodowania zaburzeń w funkcji ważnych dla zdrowia i życia układów i narządów są przyczyną pogorszenia samooceny pacjenta i odczucia w sposób namacalny procesu pogłębiającego się starzenia (tab. II.).

U większości pacjentów osteoporoza nie jest izolowanym problemem medycznym. Nakłada się ona na dotychczas występujące przewlekłe patologie, dotyczące głównie układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia), układu oddechowego (przewlekła obtura-



Ryc. 2. Mechanizmy działania leków antyresorpcyjnych



Tab. II. Czynniki wpływające na obniżenie jakości życia u chorych na osteoporozę

- ból,
- utrudnione poruszanie się,
- zmniejszenie wzrostu,
- zaburzenie funkcji układu krążenia,
- zaburzenie funkcji układu oddechowego,
- zaburzenie funkcji układu pokarmowego,
- uzależnienie od osób trzecich,
- utrata poczucia własnej wartości,
- depresja, skłonności samobójcze,
- konieczność polifarmakoterapii,
- interakcje leków,
- niewygodny sposób terapii,
- koszty.

cyjna choroba płuc) oraz choroby metaboliczne (cukrzyca, hiperlipoproteinemia). Skuteczność ich leczenia, podobnie jak osteoporozy wymaga utrzymania ciągłości postępowania terapeutycznego (ang. *compliance*). Wśród czynników decydujących o zaniechaniu rozpoczętego leczenia na szczególną uwagę zasługuje stosowanie: a) leków o licznych działaniach ubocznych, b) leków o niewygodnym, uciążliwym dla pacjenta sposobie podawania, którego zrozumienie przekracza ograniczone możliwości poznawcze pacjenta w wieku podeszłym, c) leków kosztownych [3].

Leczenie przeciwosteoporotyczne u pacjenta w wieku podeszłym indukuje konieczność stosowania polifarmakoterapii w związku z współwystępowaniem innych patologii. Zwiększa to ryzyko wystąpienia trudnych do przewidzenia interakcji leków, nasilających z jednej strony ryzyko działań niepożądanych, a z drugiej mogących wpłynąć na skuteczność terapii.

Chociaż wartość liczbowa bezwzględne ryzyka wystąpienia złamania jest istotnym wskaźnikiem decydującym o podjęciu terapii antyresorpcyjnej, to dla pacjenta jest pojęciem abstrakcyjnym. Motywacja do wieloletniego, często kosztownego leczenia może ulec wzmocnieniu, jeśli uwzględnia ono jakość życia pacjenta, niwelując lub ograniczając uciążliwe dolegliwości, zwłaszcza ból, zmuszające go do wycofania się z aktywnego życia i skazujące na bardzo ograniczone więzi społeczne, osamotnienie i izolację. Dlatego też wpływ na jakość życia można uznać za najbardziej ukierunkowany na pacjenta cel leczenia osteoporozy [4, 5, 6].

W świetle powyższych rozważań idealny lek przeciwosteoporotyczny powinien charakteryzować się następującymi cechami korespondującymi z celami leczenia osteoporozy przedstawionymi w tab. III.

Tab. III. Idealny lek przeciwosteoporotyczny

- skuteczność w hamowaniu nowych złamań,
- poprawa jakości życia,
- uzyskanie długotrwałego efektu,
- korzystny wpływ na schorzenia towarzyszące,
- hamowanie utraty kości,
- bezpieczeństwo stosowania,
- brak objawów ubocznych,
- łatwość i wygoda stosowania,
- akceptowalna cena.

Tab. IV. Kryteria wiarygodności badania zgodnie z EBM

- siła statystyczna uzyskanych wyników,
- punkty końcowe,
- ryzyko względne,
- względna redukcja ryzyka,
- bezwzględna redukcja ryzyka,
- nnt,
- znamienność statystyczna różnic.

Optymalny wybór leczenia wymaga znajomości wyników badań klinicznych wykonanych zgodnie ze standardami EBM (ang. *evidence-based medicine*) (tab. IV.).

Wiarygodnym źródłem informacji są badania randomizowane, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby lub metaanalizy. Ważnym aspektem oceny wartości badania jest wybór tzw. punktów końcowych (ang. *end points*), czyli kryteriów skuteczności. Wartościowymi twardymi punktami końcowymi jest redukcja częstości złamania szyjki kości udowej oraz kręgosłupa. Wybór ten nie jest przypadkowy, bowiem złamanie szyjki kości udowej wiąże się z ponad sześciokrotnym, a kręgosłupa z blisko dziewięciokrotnym ryzykiem zgonu, w przeciwieństwie do innych typów złamań [7]. Miękkimi punktami końcowymi jest wpływ na BMD oraz stężenie markerów biochemicznych obrotu kostnego. Ich ocena bez uwzględnienia twardych punktów końcowych ma bardzo ograniczone znaczenie. Sztandarowym przykładem jest tu analiza zastosowania fluorków w leczeniu osteoporozy, których wyraźny korzystny wpływ na BMD nie ma przełożenia na istotne aspekty kliniczne [8]. Z drugiej strony leki o udowodnionej skuteczności klinicznej w redukcji złamań szyjki kości udowej (30-72 proc.) (ryc. 3.) i kręgosłupa (30-47 proc.) (ryc. 4.) wywołują wzrost BMD zaledwie o 1-8 proc., co wskazuje na inne korzystne działania obejmujące wpływ na jakość kości.

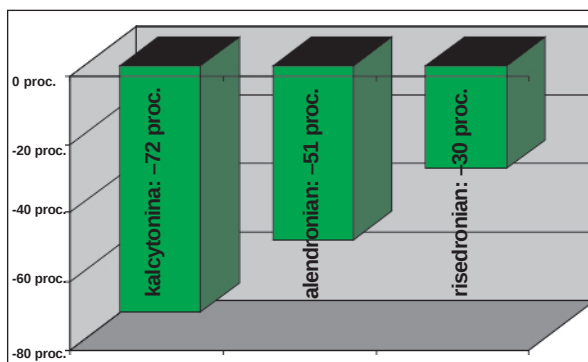
Lekami o skuteczności wykazanej w badaniach klinicznych spełniających kryteria EBM są: alendronian [9], risedronian [10], raloksifen [11] oraz postać dono-



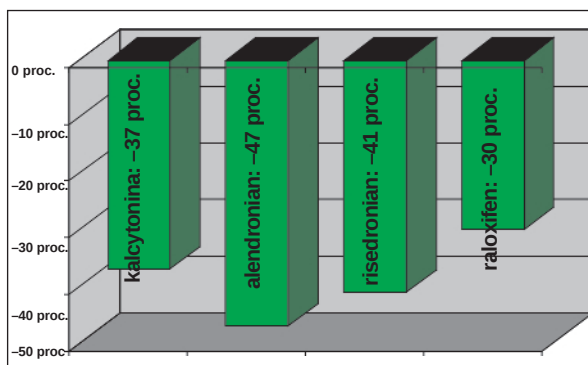
sowa kalcytoniny łososiowej [12, 13]. Metaanaliza badań z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej wykazała jej skuteczność w redukcji częstości złamań pozakręgowych [14].

Wybór terapii wyłącznie w oparciu o dane liczbowe płynące ze wspomnianych badań nie jest łatwy, gdyż są one trudne do porównania. Trudność ta wynika m.in.: a) z różnic w wieku badanych, b) odmiennych pod względem genetycznym badanych populacji, c) z różnego wyjściowego ryzyka złamań, d) przyjęcia różnych kryteriów rozpoznawczych, e) z analizy dawek skumulowanych oraz f) analizy w podgrupach wiekowych.

Konieczne jest więc uwzględnienie sytuacji medycznej pacjenta, objawów klinicznych osteoporozy, przebytych wcześniej złamań oraz występowania chorób towarzyszących. Optymalna terapia powinna uwzględnić stan sprawności fizycznej i psychicznej pacjenta, czego pochodną jest zrozumienie zaleceń dotyczących terapii. Nie bez znaczenia jest również zaakceptowanie przez pacjenta sposobu podawania i dawkowania leku, potencjalnych działań ubocznych. W warunkach polskich niezwykle istotna jest cena leku.



Ryc. 3. Redukcja ryzyka złamania szyjki kości udowej w przebiegu leczenia antyresorpcyjnego



Ryc. 4. Redukcja ryzyka złamania kręgow w przebiegu leczenia antyresorpcyjnego

Mając na uwadze, że leczenie pacjenta z osteoporozą ma charakter przewlekły, w wyborze leku należy uwzględnić długotrwałą jego skuteczność (ryc. 5). Spośród leków o udowodnionej skuteczności w redukcji częstości złamań osteoporotycznych długotrwałą skuteczność wykazano w przypadku kalcytoniny łosiowej w formie donosowej (5-letnia ocena PROOF) oraz raloksifenu (4-letnia ocena MORE). Analiza danych dotyczących alendronianu sugeruje, że w kolejnych latach jego stosowania, mimo utrzymującego się wzrostu gęstości mineralnej kości (BMD) dochodzi do 3-krotnego wzrostu częstości złamań kręgow w 6. i 7. roku jego stosowania w stosunku do pierwszego 3-letniego okresu [15].

Uwzględnienie powyższych kryteriów może przyczynić się nie tylko do osiągnięcia wymiernych klinicznie korzyści ze stosowanej terapii, ale również do poprawy jakości życia, która powinna być celem nadrzędnym.

Na tym tle szczególne miejsce w leczeniu osteoporozy przypada kalcytoninie donosowej (tab. V.). Kalcytonina – peptyd wydzielany przez komórki C układu APUD jest obok parathormonu i 1,25-di(OH)₂-wit. D3 głównym fizjologicznym regulatorem gospodarki wapniowo-fosforanowej. Do terapii wprowadzono ją w 1974 r., początkowo w formie iniekcyjnej, która znalazła zastosowanie w leczeniu schorzeń metabolicznych kości oraz hiperkalcemii. Przełomem w zastosowaniu terapeutycznym kalcytoniny w osteoporozie było wprowadzenie w roku 1987 sprayu donosowego. Pozwoliło to na zredukowanie do minimum objawów ubocznych; w badaniu PROOF [12] częstość zaniechania terapii z tego powodu nie wykazywała różnic w stosunku do *placebo*. Równocześnie łatwa aplikacja leku sprawia, że bez żadnych trudności mogą go stosować pacjenci o bardzo upośledzonej sprawności ogólnej, także z zaburzeniami widzenia. Brak interakcji z innymi lekami czyni go bezpiecznym u osób stosujących inne leki doustne z powodu chorób towarzyszących.

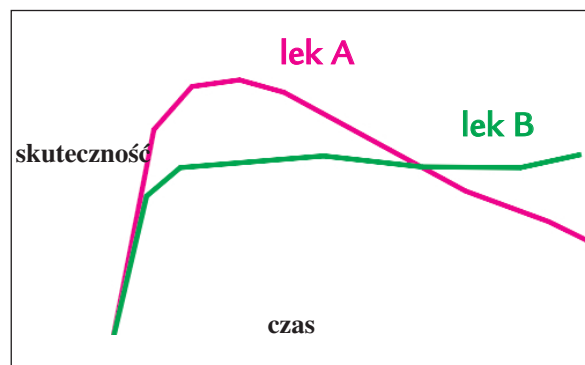
Zmniejszenie wydzielania kwasu solnego czyni kalcytoninę donosową lekiem przydatnym u dużej grupy pacjentów, stosujących niesterydowe leki przeciwzapalne. Warto zwrócić uwagę na naczyniowe działanie kalcytoniny, co sprawia, że może być użyteczna w korygowaniu tzw. paradoksu wapniowego, leżącego u podłoża progresji zmian miażdżycowych i nadciśnienia tętniczego.

Spośród wszystkich objawów towarzyszących osteoporozie – ból w wyniku złamania kręgu jest czynnikiem obniżającym w najwyższym stopniu jakość życia. Przeciwbólowe działanie kalcytoniny (tab. VI.) prowadzi do wyrwania pacjenta z błędnego koła zdarzeń prowadzących poprzez unieruchomienie do dal-



Tab. V. Kostne i pozakostne działanie kalcytoniny

- ▮ antyresorpcyjne,
- ▮ zmniejszenie liczby osteoklastów,
- ▮ zmniejszenie aktywności osteoklastów,
- ▮ ochronny wpływ na osteoblasty w steroidoterapii,
- ▮ przeciwzapalne,
- ▮ przeciwbólowe,
- ▮ przyspieszenie gojenia złamań w fazie chrzęstnej,
- ▮ ochronny wpływ na mikroelementy w macierzy kostnej,
- ▮ aktywacja 1-alfa-hydroksylazy w nerce,
- ▮ przeciwmiażdżycowe,
- ▮ hipotensyjne,
- ▮ hamowanie czynności wydzielniczej gruczołów przewodu pokarmowego.



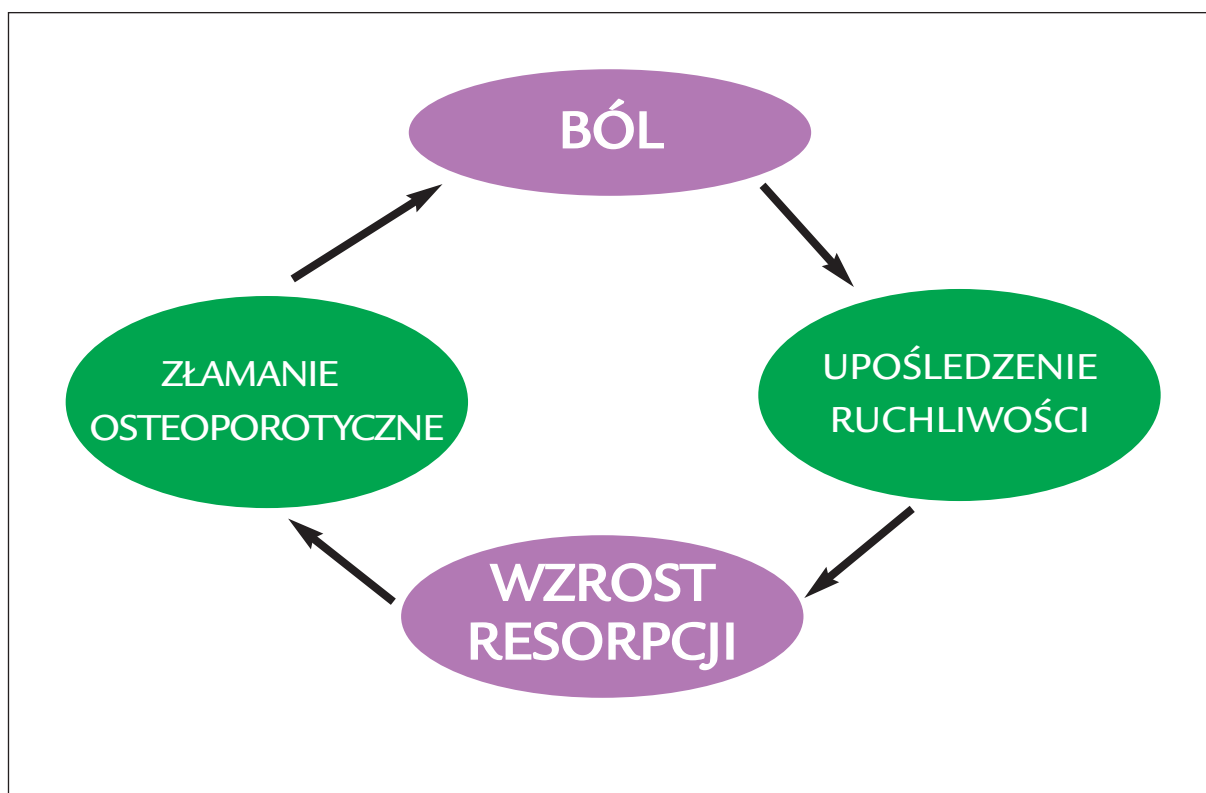
Ryc. 5. Skuteczność leków w leczeniu osteoporozy

Tab. VI. Mechanizmy przeciwbólowego działania kalcytoniny

- ▮ wzrost stężenia krążącej β -endorfiny,
- ▮ modulowanie napływu dokomórkowego jonów wapnia,
- ▮ modulowanie aktywności układu serotonergicznego,
- ▮ bezpośrednie działanie na receptory ośrodkowego układu nerwowego,
- ▮ działanie przeciwdepresyjne,
- ▮ wpływ na neuromodulatory,
- ▮ hamowanie syntezy prostaglandyn.

szego nasilenia resorpcji kostnej i wzrostu ryzyka kolejnych złamań (ryc. 6.).

Skuteczność kalcytoniny donosowej w dawce dobowej 200 UI w hamowaniu złamań kręgosłupa została dowiedziona w 5-letnim badaniu PROOF [12]. Analiza *post-hoc* uzyskanych wyników łącznie w grupach stosujących 100 UI oraz 200 UI na dobę wykazała znaczącą redukcję złamań szyjki kości udowej [13]. Stosowanie dawki dobowej 100 UI kalcytoniny donosowej wiązało się z 89-procentową redukcją złamania szyjki kości udowej [12].



Ryc. 6. Błędne koło: ból-wzrost resorpcji-złamanie-ból



Summary

Osteoporosis is a common chronic metabolic disease characterized by decreased bone mass density, impaired bone quality and increased susceptibility to fractures. The aim of the treatment of osteoporosis is not only to prevent hip and vertebral fractures, but also to improve quality of life. Quality of life is a multifactorial variable, reflecting physical, social and psychological wellbeing. According to studies, which met evidence-based medicine criteria estrogens, bisphosphonates, raloxifene and calcitonin were accepted for the treatment of osteoporosis. In the PROOF study and further post-hoc analysis salmon nasal calcitonin was showed to be effective and safe in the prevention of vertebral and hip fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Due to other pharmacological properties of calcitonin, especially analgesic and antiphlogistic effects it breaks the vicious circle in osteoporotic patients including bone pain associated with vertebral fractures, reduced mobility, increased bone resorption and further fractures.

Key words: osteoporosis, quality of life, calcitonin

Piśmiennictwo

1. Kanis JA, Gluer C-C, et al. *An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry.* Osteoporosis Int 2000, 11, 192-202.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy.* JAMA 2001, 285, 785-95.
3. Miller NH. *Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases.* Am J Med 1997, 102, 43-9.
4. Randell AG, Nguyen TV, et al. *Deterioration in quality of life following hip fracture: a prospective study.* Osteoporosis Int 2000, 11, 460-6.
5. *Osteoporosis Quality of Life Study Group Measuring quality of life in women with osteoporosis.* Osteoporosis Int 1997, 7, 478-7.
6. Tosteson ANA, Gabriel SE, et al. *Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years.* Osteoporosis Int 2001, 12, 1042-9.
7. Cauley JA, Thompson DE, et al. *Risk of mortality following clinical fractures.* Osteoporosis Int 2000, 11, 556-61.
8. Hagenauer D, Welch V, et al. *Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis.* Osteoporosis Int 2000, 11, 727-38.
9. Black DM, Cummings SR, et al. *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures.* Lancet 1996, 348, 1535-41.
10. Harris ST, et al. *Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis.* JAMA 1999, 282, 1344-51.
11. Ettinger B, Black D, et al. *Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene: Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial.* JAMA 1999, 282, 637-45.
12. Chestnut CH, Silverman S, et al. *A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study.* Am J Med 2000, 109, 267-76.
13. Silverman S, Chestnut C, et al. *Salmon calcitonin nasal spray is effective in reducing fractures in postmenopausal women – poster.*
14. Torgerson D, Bell-Syer S. *Hormone Replacement Therapy and Prevention of Nonvertebral Fractures: A Meta-analysis of Randomized Trials.* JAMA 2001, 285, 2891-7.
15. Tonino RP, Meunier PJ, et al. *Skeletal benefits of alendronate: 7-year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women.* J Clin Endocrinol Metab 2000, 85, 3109-15.

Adres do korespondencji

Zakład Biochemii Doświadczalnej i Klinicznej
Wydział Lekarski
Śląska Akademia Medyczna
ul. Medyków 18
40-752 Katowice

