

ОЦЕНКА РИСКА ПАДЕНИЙ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ

М.В. СТРУНИНА¹, М.В. ТЕЛЮЩЕНКО², А.А. ПОПОВ^{3*}, Н.В. ИЗМОЖЕРОВА⁴

¹ Врач, Камская больница, филиал № 15 ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» Консультативно-диагностический центр остеопороза. г. Пермь

² Врач, Камская больница, филиал № 15 ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» Консультативно-диагностический центр остеопороза. г. Пермь

³ доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава г. Екатеринбург

⁴ доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава

Целью исследования явилась оценка влияния приверженности приёму альфакальцидола на риск падения в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование на условиях добровольного согласия были включены 46 женщин в постменопаузе в возрасте от 52 до 78 лет, имевших факторы риска падений, низкую минеральную плотность кости, скорость клубочковой фильтрации от 65 до 30 мл/мин, не получавших ранее препараты кальция, витамина D, антирезорбтивные средства. Все участницы исследования получили рецепты на альфакальцидол в дозе 1 мкг в сутки, а также рекомендации по модификации образа жизни, питания, стереотипа движений и лечебной физкультуре согласно «Клиническим рекомендациям РАОП» и прошли обучение в «Школе остеопороза». Оценку индивидуального риска падения проводили с помощью «батареи тестов» по оценке физической функции (Guralnik et al., 1994).

Результаты. В 28 случаях комплаенс в течение 12 месяцев составил 80% и выше (группа 1), у 15 женщин комплаенс оказался ниже 80% (группа 2). Ещё 3 женщины выбыли из исследования. За 12 месяцев наблюдения в когорте не было новых переломов и падений. Статистически значимое улучшение параметров физической функции отмечены только в группе 1, в группе 2 – значимого улучшения не было

Заключение. в группе высокого риска падений и переломов, статистически значимые позитивные изменения в способности к сохранению равновесия в статике и при ходьбе отмечены только у женщин, приверженность которых приёму альфакальцидола в течение 12 месяцев была выше 80%.



Наблюдающееся увеличение продолжительности жизни приводит к увеличению доли пожилых людей в современном обществе. Для лиц старшего возраста характерно экспоненциальное увеличение частоты остеопороза (ОП) [8]. Однако низкая минеральная плотность кости (МПК) и, достаточно подробно описанные в последние годы изменения архитектоники костной ткани, являются важными, но не единственными детерминантами повышенного риска переломов [2,5].

Для снижения риска падений у больных постменопаузальным остеопорозом, а также связанных с ними переломами позвонков и периферических костей (кроме проксимального отдела бедренной кости) в ряде рандомизированных испытаний была показана эффективность активного метаболита витамина D альфакальцидола [1]. Однако результаты клинических испытаний не всегда совпадают с таковыми в последующей клинической практике [12].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния приверженности приёму альфакальцидола на риск падения в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование на условиях добровольного согласия были включены 46 женщин в постменопаузе в возрасте от 52 до 78 лет (медиана возраста 61 год). Критериями включения считали женский пол, отсутствие менструаций в течение 12 месяцев и более, информированное согласие пациентки, наличие факторов риска ОП и падений, низкую минеральную плотность кости (МПК) дистального отдела предплечья, скорость клубочковой фильтрации от 65 до 30 мл/мин. Критериями исключения считали вторичный ОП, скорость клубочковой фильтрации ниже 30

мл/мин, приём препаратов кальция и витамина D, а также антирезорбтивных препаратов, как минимум, в течение 12 месяцев до включения в исследование, а также перенесенные переломы дистального отдела предплечья с обеих сторон.

Все участницы исследования получали альфакальцидол в дозе 1 мкг в сутки, а также рекомендации по модификации образа жизни, питания, стереотипа движений и лечебной физкультуре согласно «Клиническим рекомендациям РАОП» и прошли обучение в «Школе остеопороза» [4,8].

Проводили унифицированный сбор жалоб и анамнеза, измерение роста, массы тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ = масса тела/(рост)²). Все участницы исследования заполняли анкету «Национальной программы изучения факторов риска ОП», в которой учитывались: возраст, образование, семейное положение, сопутствующие заболевания, длительный прием лекарственных препаратов, количество переломов в анамнезе, гинекологический анамнез, профессиональные данные, частота употребления молочных продуктов, алкогольных напитков, курение, пешие прогулки. Кроме того, учитывали приверженность и правильность приёма альфакальцидола методом подсчёта использованных капсул медицинским работником, не посвящённым в цели исследования. Диагностика состояния МПК дистального отдела предплечья проводилась с помощью рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «DX 200». Оценку МПК проводили согласно рекомендациям ВОЗ [8]. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по уровню креатинина сыворотки по общепринятой формуле [10].

* art_popov@mail.ru

Оценку индивидуального риска падения проводил медицинский работник, не осведомлённый о целях исследования, с помощью тестов по оценке физической функции, включающего тест вставания со стула, тест «встань и иди», тандем тест в покое и тандем-тест при ходьбе. Исползованные тесты были разработаны и валидизированы для оценки и прогнозирования риска падений в группах повышенного риска [14, 15].

Тест вставания со стула (Chair rising test). Обследуемый, сидя свободно со сложенными на груди руками, 5 раз встаёт и садится на стул высотой не более 46 см. Риск падений повышен у лиц, выполняющих тест вставания со стула в течение 10 сек и более или неспособных его выполнить.

Тест «встань и иди» (Up and Go). Обследуемый садится на стул стандартной высоты (не более 46 см). Фиксируется время, за которое обследуемый способен без посторонней помощи подняться со стула, пройти 3 метра вперёд, вернуться назад и сесть на стул. Риск падений повышен у выполняющих тест в течение 10 сек и более или неспособных его выполнить.

Тандем тест для оценки способности к сохранению равновесия в покое. Выполняется стоя с открытыми глазами. Пациент ставит ступни ног последовательно по прямой линии, так чтобы носок одной ноги касался пятки другой. В ходе теста необходимо сохранять устойчивость в течение 10 сек. Любое перемещение стоп или потеря равновесия расценивается как неудача теста. Допустимо выполнение не более трёх попыток.

Тандем тест для оценки способности к сохранению равновесия при ходьбе. Обследуемый должен пройти три метра вперёд три метра назад по прямой, ставя стопы ног по прямой линии, как при выполнении статического тандем-теста. При выполнении теста обследуемый не должен отклоняться от прямой линии. Критерием повышенного риска падения являются колебания туловища, особенно при повороте, неравномерность походки и отклонение от прямой линии.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета «Statistika 5.5» (Statsoft, USA). Использовали вариационную статистику, парный критерий Стьюдента, критерии Вилкоксона, χ^2 и точный критерий Фишера.

Исследование проводилось с соблюдением требований «Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации» [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика группы приведена в таблице 1. Все обследованные женщины имели повышенный риск переломов, из них 7 человек перенесли перелом дистального отдела предплечья при минимальной травме в возрасте

Таблица 1.

Общая характеристика группы при включении в исследование

| Параметры | Среднее (СО) | Медиана (25%, 75%) | Минимум | Максимум |
|------------------------|---------------|--------------------|---------|----------|
| Возраст, лет | 62,31(6,72) | 61 (57-68) | 52 | 78 |
| Масса тела, кг | 65,66 (10,66) | 67 (58-72) | 47 | 90 |
| Рост, см | 159,27 (5,47) | 158 (155 – 164) | 150 | 170 |
| ИМТ, кг/м ² | 25,94 (4,36) | 26 (22,3 – 28,6) | 19,2 | 38,4 |
| Возраст менопаузы, лет | 49,22 (3,60) | 50 (48-51) | 40 | 58 |

Таблица 2

Сравнительная характеристика женщин, приверженных и неприверженных приёму альфакальцидола (средние и стандартные отклонения)

| Характеристики | Группа 1 (n=28) | Группа 2 (n=15) | P |
|--|-----------------|-----------------|--------|
| Возраст, лет | 61,7 (9,1) | 61,8 (9,5) | 0,97 |
| Масса тела, кг | 58,2 (8,0) | 66,6 (10,4) | 0,07 |
| Рост, см | 160,3 (5,9) | 158,5 (6,0) | 0,49 |
| ИМТ, кг/м ² | 22,8 | 26,5 | 0,055 |
| МПК, г/см ² | 0,355 | 0,343 | 0,85 |
| T-критерий | -2,23 (0,72) | -2,21 (0,72) | 0,96 |
| Z-критерий | -0,78 (0,89) | -0,82 (0,83) | 0,91 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/1,73 м ² | 57,3 (9,3) | 56,7 (8,9) | 0,59 |
| Возраст менопаузы, лет | 51,5 (3,44) | 49,1 (3,58) | 0,15 |
| Падения за последний год, n | 21 | 13 | 0,63* |
| Неустойчивость при ходьбе, n | 24 | 15 | - |
| Головокружение, n | 24 | 10 | 0,24* |
| Частый или постоянный приём снотворных и/или психотропных средств, n | 4 | 3 | 0,68* |
| Приём более 4 препаратов одновременно, n | 7 | 1 | 0,23* |
| Высокий риск при оценке по всем тестам, n | 3 | 14 | <0,001 |

* - точный критерий Фишера

Рис.

Причины недостаточной приверженности приёму альфакальцидола по мнению участниц группы 2

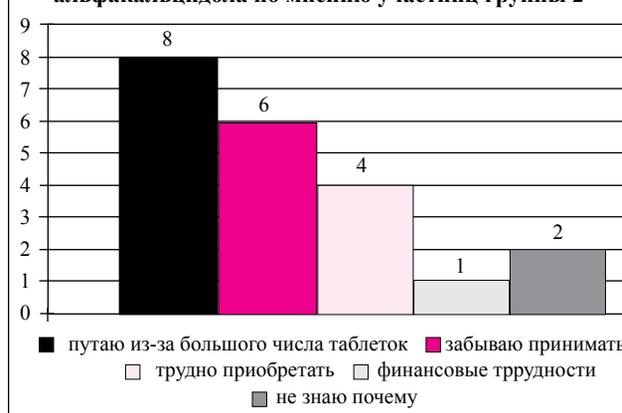


Таблица 3

Динамика показателей тестов по оценке риска падений в течение 12 месяцев наблюдения

| Тест | Группа | Визит | | | | |
|--------------------|--------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Вставание со стула | 1 | 14,2 (5,6) | 12,4 (3,6)* | 11,2 (2,9)** | 10,9 (3,9)** | 10,6 (3,0)** |
| | 2 | 15,5 (8,1) | 13,4 (4,5) | 12,2 (2,9) | 11,1 (3,7) | 10,9 (3,8) |
| Тандем, статика | 1 | 6,9 (4,1) | 8,9 (5,3) | 10,8 (5,6) | 10,7 (5,1) | 13,8 (5,8) |
| | 2 | 9,9 (4,2) | 10,5 (5,1) | 9,5 (2,6) | 12,5 (1,8) | 11,6 (3,2) |
| «Встань и иди» | 1 | 10,7 (2,7) | 10,9 (2,8) | 9,5 (2,7) | 9,6 (2,6) | 8,9 (2,2) |
| | 2 | 10,6 (4,3) | 10,1 (4,0) | 11,7 (6,7) | 9,8 (3,8) | 8,1 (1,9) |
| Тандем, ходьба | 1 | 24 | 19* | 14** | 13** | 10** |
| | 2 | 8 | 6 | 5 | 5 | 6 |

* - P<0,05; ** - P<0,01

старше 50 лет, у одной пациентки выявлен компрессионный перелом 12 грудного позвонка. В 28 случаях комплаентность к приёму альфакальцидола в течение 12 месяцев составила 80% и выше (группа 1), у 15 женщин комплаентность оказалась ниже 80% (группа 2). Кроме того, 3 женщины, включённые в исследование, не пришли на визиты наблюдения и их данные не были использованы в статистическом анализе. В одном случае связь с пациенткой была потеряна, ещё две отказались от наблюдения по семейным обстоятельствам.

При сравнении основных характеристик к моменту включения в исследование не выявлено существенных различий между группами комплаентных и некомплаентных (см. табл. 2). Однако необходимо отметить, что в группе женщин, оказавшихся в последствии некомплаентными, 14 из 15 имели критические значения всех четырёх проведенных тестов, в то время как в группе комплаентных таких пациенток оказалось лишь 3 из 28 ($P < 0,001$). Таким образом, некомплаентными приёму альфакальцидола оказались женщины с наибольшим число положительных тестов, характеризующих риск падений, как повышенный даже по отношению к группе риска в целом.

За 12 месяцев наблюдения в когорте не было зарегистрировано новых случаев переломов. Кроме того, все заполнившие анкету на визите 5 отметили, что у них не было случаев падения за период наблюдения. В целом, статистически значимые позитивные изменения в способности сохранять равновесие были отмечены по тестам «Встань и иди», «Вставание со стула» и «Тандем тест» в статике уже к визиту 2, состоявшемуся через 3 месяца от начала исследования, через 6 месяцев статистически значимые изменения отмечены при проведении «Тандем-теста» при ходьбе (в табл. 3 показано уменьшение доли не способных к выполнению теста). Однако после разделения участниц по степени приверженности лечению, выяснилось, что статистическая значимость наблюдавшихся позитивных изменений была полностью обусловлена только группой комплаентных (см. табл. 3). Среди принимавших альфакальцидол менее регулярно, направленность изменений была аналогичной, однако статистически не значимой.

В группе 1 комплаентность приёму альфакальцидола составила в среднем 93,2% (медиана 100, 25%-75%: 82 – 100). В группе 2 комплаентность была 25,2% (медиана 10, 25%-75%: 0 – 58), т.е. ряд участниц даже не начинали приём препарата.

Причины плохой приверженности выполнению рекомендаций по мнению самих участниц исследования (разрешался выбор нескольких ответов) приведены на рисунке.

Никто из участниц когорты не отменял исследуемый препарат из-за нежелательных явлений, и только одна женщина отметила финансовые затруднения, как причину нерегулярного приёма. В 4 случаях пациентки отметили сложности при получении альфакальцидола по программе дополнительного лекарственного обеспечения. Однако большинство некомплаентных женщин считали причиной своей недостаточной приверженности плохую память и путаницу при приёме большого числа медикаментов (см. рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Пермь расположена на 58° северной широты и находится в зоне недостаточной инсоляции [18]. Среднегодовая температура 1,9°C и малое число ясных дней в году (в среднем 99) создают условия для широкого распространения дефицита витамина D, аналогичные таковым в странах Скандинавии, для которых характерна высокая частота ОП и связанных с

ним переломов [6]. Кроме того, 130 дождливых, более 140 дней со снегом, гололёдом и другими природными явлениями, а также холмистая местность, пересечённая многочисленными оврагами, создают условия для падения [18].

Ранее была показана высокая частота выявления сниженной МПК у женщин в возрасте 50 лет и старше, проживающих в г. Перми [7]. Однако возможности реального снижения числа переломов в группах риска в условиях реальной клинической практики недостаточно изучены.

Хотя настоящее исследование исходно планировалось как наблюдение в реальной клинической практике, следует признать, что женщины приходили на визиты через каждые 3 месяца, т.е. контактировали с врачом вероятно чаще, чем это могло происходить в широкой медицинской практике. Кроме того, участие в образовательных мероприятиях «Школы по остеопорозу» могло оказать позитивное воздействие на риск падений в следствие модификации образа жизни, например, в результате применения трости при ходьбе. В то же время, поскольку в группе некомплаентных значимых улучшений не произошло, можно полагать, что хорошая приверженность приёму препарата сопровождалась и большей приверженностью и к другим рекомендованным мероприятиям [17].

Выбор активного метаболита витамина D в качестве основного препарата в обсуждаемой группе был обусловлен, с одной стороны, высоким риском падений, с другой – снижением функции почек, сопровождающимся снижением 1 α -гидроксигидроксилирования 25 α -гидроксивитамина D [1,9].

В обзоре Кохрановского сотрудничества отмечается, что хотя добавление витамина D пациентам домов для престарелых снижало частоту падений, но различия с теми, кто получал плацебо, были незначительны. Авторы высказали предположение, что на результаты оказало большое влияние наличие значительных когнитивных нарушений и высокая частота деменции в этой популяции, поэтому риск падений был обусловлен целым рядом факторов помимо только дефицита витамина D [12]. Следует отметить, что и в обследованной нами группе сами пациентки считали когнитивные расстройства одной из основных причин некомплаентности.

В следующем обзоре, посвящённом этой проблеме, отмечается недостаточное число исследований в общей популяции и невозможность перенесения данных, полученных в стационарах и домах для престарелых, на живущих самостоятельно, особенно, если уровень витамина D в популяции не изучен [17]. К сожалению, в рамках данного исследования так же не представилось возможным оценить уровень витамина D. Ещё одним ограничением явилась невозможность регулярного контроля уровня кальция крови у всех участниц в соответствии с существующими рекомендациями, поэтому эти данные не были статистически обработаны [9].

Таким образом, в группе высокого риска падений и переломов, статистически значимые позитивные изменения в способности к сохранению равновесия в статике и при ходьбе, аналогичные показанным ранее, отмечены только у женщин, приверженность которым приёму альфакальцидола была выше 80%. Полученные результаты соответствуют опубликованному ранее данным [1]. Получены дополнительные аргументы в пользу проведения образовательных программ для пациентов высокого риска, а также необходимости уделения большего внимания объяснению пациентам важности правильности выполнения рекомендаций врача.

Финансовая заинтересованность

Авторы заявляют, что ни одна фармацевтическая компания не оказывала финансового или иного влияния на планирование, проведение и обработку результатов данного исследования. В 2007 г. авторы получили образовательный грант от фирмы «Teva Pharmaceuticals» для кратковременной стажировки по диагностике и оценке риска падений и их профилактике в реабилитационной клинике «Aergh-Klinik Esslingen-Kennenburg» в г. Эсслинген-на-Некаре, ФРГ.

Препарат альфакальцидола «Альфа-Д3-Тева» пациенты приобретали в аптечной сети согласно принятой медицинской практике и Клиническим рекомендациям РАОП [8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Активные метаболиты витамина D: применение при остеопорозе. *Остеопороз и остеопатии*, 2009. – №1. – С. 27 – 32.

2. Лесняк О.М. Падения как важная составная часть проблемы переломов у пожилых людей. *Русский медицинский журнал*. – 2008. – Т.16, № 17. – С. 1142 – 1146

3. Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Коваль А.М. и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве») // *Фарматека*, 2008 – №3 (157). – С. 73 – 79

4. Остеопороз: школа здоровья/ О.М. Лесняк О.М., Л.П.Евстигнеева, Н.М.Кузнецова, Е.В. Негодаева; Российская ассоциация по остеопорозу; Под ред. О.М.Лесняк. Серия: Школа здоровья. Издательство: ГЭОТАР-Медиа. Год издания: 2008. - 64 с.

5. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // *Остеопороз и остеопатии*, 2002. – №1. – С. 8–11.

6. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. // В кн. «Руководство по остеопорозу», Москва, «Бином», 2003. – С. 10–53.

7. Одномоментное исследование частоты выявления остеопении и остеопороза дистального отдела предплечья у жительниц Перми 50 лет и старше/ А.А. Попов, Н.В. Изможерова, М.В. Струнина, М.В. Телющенко // *Тер. Архив*. 2009. – №11. – С. 52 – 56

8. Остеопороз/ под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2 –е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с. – (Серия «Клинические рекомендации»).

9. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Достижения и перспективы в лечении остеопороза // *Профилактическая медицина*, 2009. – №12(6). – С. 21 – 26.

10. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научным обществом нефрологов России // *Журнал «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»*, 2008. – № 7(6). – приложение 3.

11. Хельсинкская Декларация. Рекомендации для врачей, проводящих медико-биологические исследования с участием людей. Приняты 18й Всемирной медицинской ассамблеей (Хельсинки, 1964 г.), Пересмотрены 41-й Всемирной медицинской ассамблеей (Гонконг, 1989 г.): пер. с англ. www.mediasphera.ru/recom/hels.htm

12. Cameron I.D., Murray G.R., Gillespie L.D. et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews, 2010. – Issue 1. – Art. No.: CD005465. DOI: 10.1002/14651858.CD005465.pub2.

13. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Risk factors for hip fracture in white women. *N.E.J.M.* – 1995. – Vol. 332. – P. 767 – 773

14. Guralnik J.M., Simonsick E.M., Ferrucci L., et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* – 1994. – Vol. 49. – P.M85-M94.

15. Guralnik J.M., Ferrucci L., Simonisk E.M. et al. Lower-Extremity Function in Persons Over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability. *N.E.J.M.* – 1995. – Vol. 332. – P. 556 – 561

16. Lange J., Gan N., Basic D., Jennings N. Using the timed up and go test to stratify elderly inpatients at risk of falls. *Clin. Rehabil.* – 2006. Vol. 20. – №5. – P.421 – 428.

17. McClure R.J., Turner C., Peel N. et al. Population-based interventions for the prevention of fall-related injuries in older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. – Issue 1. – Art. No.: CD004441. DOI: 10.1002/14651858.CD004441.pub2.

18. <http://www.pogoda.ru.net/climate/28224.htm>