

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПАДЕНИЙ И СВЯЗАННЫХ С НИМИ ПЕРЕЛОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз — наиболее распространенное системное заболевание костной системы, характеризующееся уменьшением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектуры костной ткани, что приводит к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов. При остеопорозе происходит одновременная потеря органического матрикса и минеральных веществ из-за низкой активности остеобластов. Основным дефектом при остеопорозе является истончение балок губчатого вещества кости и компактного вещества [1]. Следует отметить, что важную роль в развитии остеопороза у людей пожилого возраста играет снижение уровня витамина D в крови, что ведет к развитию вторичного гиперпаратиреоза, ассоциированного с остеокластогенезом и повышением интенсивности костной резорбции, превышающей остеогенез, опосредованный остеобластами [2–5]. Остеопороз — заболевание, характерное для людей пожилого возраста, развивающееся в возрасте 60–70 лет. При этом >80% всех случаев заболевания диагностируют у женщин [6].

Одним из наиболее распространенных осложнений остеопороза является развитие остеопорозассоциированных переломов, которые нередко возникают вследствие падений. При этом стоит отметить, что именно для людей пожилого возраста характерным является синдром частых падений [7]. Так, синдром частых падений отмечают у 30% лиц в возрасте >65 лет и у 40% лиц — в возрасте ≥80 лет [8–12]. Одними из наиболее частых травм при падениях являются переломы тел позвонков, а также периферические переломы (проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела предплечья и пр.). Частота таких переломов повышается с возрастом, наряду с этим у женщин переломы отмечают в >2 раза чаще [6]. При этом, например, перелом шейки бедра в возрасте ≥50 лет примерно у 24% пациентов приводит к летальному исходу в течение 1 года после получения травмы [13], а 5-летний риск смертности после указанной травмы составляет 38% среди лиц в возрасте 65–74 лет, 49% — для лиц в возрасте 75–84 лет и 64% — для лиц в возрасте ≥85 лет [14].

Основными причинами повышения частоты падений в пожилом возрасте и, соответственно, переломов, являются:

- возрастное уменьшение общей мышечной массы (саркопения);
- мышечная слабость;

- снижение остроты и сужение полей зрения;
- нарушение адекватного функционирования вестибулярного аппарата.

При этом, согласно результатам исследований, главным фактором, влияющим на повышение риска падений среди лиц пожилого возраста, является мышечная слабость [15]. Также известно, что саркопению отмечают у >50% пациентов с остеопорозом. Отметим, что снижение мышечной силы, развитие стойкой мышечной слабости, как и развитие остеопороза у людей старшего возраста, связано с дефицитом витамина D [16].

РОЛЬ D-ГОРМОНА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Витамин D оказывает широкий спектр действия на различные ткани организма. Так, рецепторы к D-гормону ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) (витамин D-рецепторы, PVD) выявлены по меньшей мере в 35 органах и тканях организма, среди которых и скелетные мышцы. При этом D-гормон задействован не только в поддержании кальциевого гомеостаза, но и участвует в процессах развития скелета, костного ремоделирования, оказывает влияние на функции скелетных мышц посредством взаимодействия с PVD. При этом следует отметить, что в пожилом и старческом возрасте в мышечной ткани наблюдается снижение уровня PVD.

Кроме того, D-гормон задействован в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток скелетных мышц. Таким образом, D-гормон играет важную роль в дифференцировании и пролиферации клеток скелетных мышц и процессах их сокращения [6].

Согласно данным исследований, применение витамина D и препаратов кальция может стать многообещающей стратегией, направленной одновременно на повышение минеральной плотности костной ткани, на увеличение мышечной силы и снижение риска падений [17]. Так, согласно рекомендациям Американского гериатрического общества, пациентам в пожилом возрасте с целью снижения риска падений и переломов необходимо обеспечивать уровень витамина D в крови ≈ 30 нг/мл (≈ 75 нмоль/л). При этом следует обратить внимание на то, что D-дефицит является очень распространенным явлением среди людей пожилого возраста. Так, результаты исследования 824 лиц в возрасте ≥70 лет, проведенного в 11 странах Западной Европы, свидетельствуют

о том, что у 36% мужчин и у 47% женщин в зимнее время года концентрация витамина D в сыворотке крови составляла <30 нмол/л [6].

Дефицит D-гормона может проявляться развитием диффузной мышечной боли, мышечной слабости и снижением скорости выполнения движений, что на тканевом уровне связано с развитием мышечной атрофии [18]. При этом достижение уровня витамина D в сыворотке крови >30 нг/мл обеспечивает снижение частоты переломов у пациентов с остеопорозом вследствие снижения частоты падений [2, 19].

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПАДЕНИЙ

При выборе препарата для нормализации уровня D-гормона в крови у лиц пожилого возраста с целью профилактики падений и связанных с ними переломов необходимо учитывать, что в ряде случаев применение препаратов нативного витамина D не сопровождается достоверным влиянием на состояние мышечной системы и не предупреждает падения у лиц пожилого возраста [20].

Так, согласно результатам двойного слепого рандомизированного клинического исследования, в котором участвовали 122 пациентки пожилого возраста, в группе применявших колекальциферол (нативный витамин D) в дозе 800 МЕ/сут + кальций 1200 мг/сут в течение 12 нед отмечали повышение средних значений 25(OH)D в сыворотке крови на 71%, тогда как концентрация 1,25(OH)₂D₃ повысилась лишь на 8% [21]. Полученные данные указывают на необходимость применения у лиц пожилого возраста с целью профилактики падений препаратов активного метаболита витамина D, которые, в отличие от препаратов нативного витамина D, не нуждаются в биотрансформации в почках для образования биологически активной формы витамина — D-гормона [6]. В этом контексте внимание привлекает альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева, «ТЕВА Фармацевтикал Индастриз Лтд», Израиль) — активный метаболит витамина D.

Сегодня накоплено значительный пул данных, доказывающих положительное влияние активного метаболита витамина D — альфакальцидола — на состояние скелетных мышц и частоту падений. Так, согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у пациентов обоего пола (возраст ≥65 лет), проведенного в Швейцарии, показано, что применение препарата в дозе 1 мкг/сут в течение 36 нед сопровождалось существенным снижением частоты падений в сравнении с группой плацебо (отношение шансов 0,69; 95% доверительный интервал 0,412–1,16) [22].

В ходе открытого обсервационного проспективного мультицентрового клинического исследования, проведенного в Германии, изучали эффект терапии альфакальциолом на мышечную силу, равновесие, число падений и падающих пациентов [23]. В исследовании приняли участие 237 пациентов, из них 16,9% женщин и 83,1% мужчин,

средний возраст которых составлял 75,9 года, а индекс массы тела в среднем — 26,3 кг/м². У пациентов отмечали уровень экскреции креатинина на уровне ≤65 мл/мин, и всех их отнесли к группе повышенного риска падений. Пациенты получали 1 мкг альфакальцидола в сутки. Показатели мышечной силы и способности сохранять равновесие тестировали через 3 и 6 мес после начала терапии. Успешное прохождение указанных тестов ассоциировано со статистически более низким риском падений и невертебральных переломов у лиц пожилого возраста. Согласно результатам исследования, с поправкой на возраст, пол и индекс массы тела, терапия альфакальциолом связана со статистически достоверным повышением мышечной силы и показателя теста равновесия уже через 3 мес после начала лечения. Данный эффект усилился после 6 мес терапии, и количество пациентов, удачно прошедших различные тесты для определения мышечной силы, повысилось на 74,9% для «Timed-up and Go Test» (p<0,0001), на 112% — для «Tandem Stand Test» (p<0,0001) и на 108% — «Chair Rising Test» (p<0,0001). После 6 мес терапии среднее время прохождения «Timed-up and Go Test» сократилось на 2,1 с, «Chair Rising Test» — на 2,29 с, «Tandem Stand Test» — 2,02 с. С поправкой на возраст, пол, индекс массы тела и уровень креатинина лечение альфакальциолом в течение 6 мес позволяет достичь статистически достоверного уменьшения абсолютного количества падающих пациентов на 48,1% и количества падений — на 51,3%. Таким образом, альфакальцидол повышает мышечную силу и улучшает способность сохранять равновесие, что обуславливает статистически достоверное уменьшение количества падающих пациентов и падений.

В другом открытом мультицентровом проспективном клиническом исследовании доказано, что альфакальцидол повышает мышечную силу, улучшает функционирование и ощущение равновесия даже у людей пожилого возраста со сниженной костной массой [24]. В исследовании участвовали более 2 тыс. человек, 87,1% из которых — женщины и 12,9% — мужчины, средний возраст участников составлял 74,8 года, средний индекс массы тела — 26,3. У 75,3% пациентов диагностирован остеопороз, у 81% — отмечена повышенная вероятность падений, у 70,1% — экскреция креатинина составляла <65 мл/мин. Показатели функционального состояния и силы мышц измеряли через 3 и 6 мес. В этом случае статистически достоверное улучшение также отмечали уже через 3 мес приема альфакальцидола. В начале исследования удачно пройти «Timed-up and Go Test» смогли 24,6% пациентов, а по прошествии 6 мес лечения — 46,3% (p<0,0001), тест «Chair Rising Test» — 21,7 и 44,2% соответственно. Среднее время прохождения «Timed-up and Go Test» сократилось на 3 с по сравнению с 17 с в начале исследования, а «Chair Rising Test» — на 3,1 с по сравнению с 16,5 с. Доля пациентов, способных пройти тест на равновесие, возросла с 36% до начала лече-

ния до 58,6% — после 6 мес курса терапии альфакальцидолом ($p < 0,0001$). Важно, что повышенный страх падений в начале исследования снизился после проведения курса терапии альфакальцидолом у 74,4% пациентов. В ходе исследования отмечено всего лишь 26 побочных реакций у 11 (0,52%) из >2 тыс. пациентов. Не выявлено серьезных побочных реакций и случаев гиперкальциемии. Терапия альфакальцидолом характеризуется благоприятным профилем безопасности, повышает силу и функциональное состояние мышц, а также улучшает способность сохранять равновесие, таким образом уменьшая страх падений, что, в свою очередь, может служить профилактикой падений и переломов.

ВЫВОДЫ

Профилактика падений является важной составляющей деятельности, направленной на предупреждение остеопоротических переломов и улучшение качества и продолжительности жизни пациентов пожилого возраста с остеопорозом. Для применения с этой целью хорошо зарекомендовал себя альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева), который давно известен украинским врачам как препарат для лечения пациентов с остеопорозом различных типов и форм. Эффективность применения альфакальцидола с целью профилактики падений и связанных с ними переломов доказана в ходе широкого спектра исследований.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Нетохайло Л.Г., Ищейкина Л.К.** (2014) Формы нарушения метаболизма костной ткани (огляд літератури). Молодий вчений, 8(11): 122–127.
2. **Adams J.S., Hewison M.** (2010) Update in vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab., 95: 471–478.
3. **Holick M.F.** (2009) Vitamin D and health: Evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. Clin. Rev. Bone Miner. Metab., 7: 2–19.
4. **Holick M.F.** (2004) Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am. J. Clin. Nutr., 79: 362–371.
5. **Holick M.F.** (2007) Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. Drugs Aging., 24: 1017–1029.
6. **Шварц Г.Я.** (2008) Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы. РМЖ (Русский медицинский журнал), 16(10): 1–10.

7. **Inouye S.K., Studenski S., Tinetti M.E. et al.** (2007) Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. J. Am. Geriatr. Soc., 55(5): 780–791.
8. **Tinetti M.E., Baker D.I., McAvay G. et al.** (1994) A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. N. Engl. J. Med., 331(13): 821–827.
9. **Tinetti M.E., Speechley M., Ginter S.F.** (1988) Risk factors for falls among elderly persons living in the community. N. Engl. J. Med., 319(26): 1701–1707.
10. **Alexander N.B.** (1996) Gait disorders in older adults. J. Am. Geriatr. Soc., 44: 434–451.
11. **Tinetti M.E.** (2003) Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. N. Engl. J. Med., 348: 42–49.
12. **Dargent-Molina P., Flavier F., Grandjean H. et al.** (1996) Fall-related factors and risk of hip fracture: The EPIDOS prospective study. Lancet, 348: 145–149.
13. **National Osteoporosis Foundation (NOF)** (2010) Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC.
14. **Curtis J.R., Arora T., Matthews R.S. et al.** (2010) Is withholding osteoporosis medication after fracture sometimes rational? A comparison of the risk for second fracture versus death. J. Am. Med. Dir. Assoc., 11: 584–591.
15. **Stenhagen M., Ekström H., Nordell E. et al.** (2013) Falls in the general elderly population: a 3- and 6-year prospective study of risk factors using data from the longitudinal population study «Good ageing in Skane». BMC Geriatr., 13: 81.
16. **Venning G.** (2005) Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. BMJ, 330(7490): 524–526.
17. **Bischoff-Ferrari H.A., Conzelmann M., Dick W. et al.** (2003) Effect of vitamin D on muscle strength and relevance in regard to osteoporosis prevention. Z. Rheumatol., 62(6): 518–521.
18. **Wacker M., Holick M.F.** (2013) Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients, 5(1): 111–148.
19. **Cauley J.A., LaCroix A.Z., Wu L. et al.** (2008) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. Ann. Int. Med., 149: 242–250.
20. **Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Orav E.J. et al.** (2012) A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N. Engl. J. Med., 367: 40–49.
21. **Bischoff H.A., Stähelin H.B., Dick W. et al.** (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. Journal of bone and mineral research, 18(2): 343–351.
22. **Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S. et al.** (2004) Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. J. Am. Geriatr. Soc., 52(2): 230–236.
23. **Dukas L., Schacht E., Runge M. et al.** (2010) Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. Arzneimittelforschung, 60(8): 519–525.
24. **Schacht E., Ringe J.D.** (2012) Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol. Int., 32(1): 207–215.

Евгения Лукьянчук

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Дефіцит вітаміна D і симптоми депресії

Підготувала Юлія Котикович

Низкий уровень витамина D (витD) в плазме крови ассоциирован с клинически значимыми симптомами депрессии у пациентов без других патологий — вывод ученых из Университета штата Орегон (Oregon State University), США, по данным исследования (журнал «Psychiatry Research»). Участвовали 185 женщин молодого возраста, у >1/3 из них — симптомы депрессии, у 1/2 — гиповитаминоз D. Предполагать наличие признаков депрессии можно

по уровню обеспеченности витD. Наличие депрессии у участниц оценивали каждую неделю в течение 1 мес, в начале и в конце исследования определяли уровень витD в плазме крови. У 31–41% женщин присутствовали клинически значимые признаки депрессии, в то же время дефицит витD (<30 нг/мл) определен у 42% участниц в начале исследования и у 46% — в конце. Восполнение дефицита с помощью диетических добавок и витаминных препаратов — безопасный и недорогой путь профилактики, положительно влияющий и на психологическое состояние.