

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, PBD) 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 PBD. При этом следует отметить, что в пожилом и старческом возрасте в мышечной ткани наблюдается снижение уровня PBD.

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 $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови на 71%, тогда как концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 альфакальцидолом 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 — $26,3 \text{ кг/м}^2$. 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 альфакальцидолом 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 альфакальцидолом 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 успешно 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 альфа-кальцидолом ($p < 0,0001$). 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 D_3 -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. Нетухайло Л.Г., Ищейкина Л.К. (2014) Формы порушення метаболізму кісткової тканини (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. Stenhausen 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.

Евгенія Лукьянчук

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Дефіцит вітаміна D і симптоми депресії

Підготувала Юлія Котиків

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 $> \frac{1}{2}$ из них — симптомы депрессии, у $\frac{1}{2}$ — 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.