

С.П. Филоненко *, **С.С. Якушин**ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»,
кафедра госпитальной терапии, г. Рязань

ДВУЕДИНАЯ ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА — ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА И ПРОФИЛАКТИКА ПАДЕНИЙ

Резюме

До недавнего времени низкоэнергетические переломы у пожилых людей связывали в основном с остеопорозом, не уделяя должного внимания профилактике падений. Приводится обоснование применения комбинированной терапии, состоящей из лечения остеопороза (бисфосфонаты) и профилактики падений (альфакальцидол, кальцитриол, немедикаментозные методы) с целью предупреждения переломов у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: низкоэнергетические переломы, остеопороз, падения у пожилых, бисфосфонаты, альфакальцидол, кальцитриол.

Abstract

Until recently low-energy fractures in the elderly associated primarily with osteoporosis, not paying enough attention to the prevention of falls. The rationale for the use of combination therapy consisting of treatment of osteoporosis (bisphosphonates) and prevention of falls (alfacalcidol, calcitriol, non-drug methods) in order to prevent fractures in the elderly.

Key words: low-energy fractures, osteoporosis, falls in the elderly, bisphosphonates, alfacalcidol, calcitriol.

МПКТ — минеральная плотность костной ткани.

По данным ООН, к 2007 г. среди 6,6 млрд человек населения Земли более 705 млн человек достигли возраста старше 60 лет. В России число людей пожилого (60–75 лет) и старческого (75–85 лет) возраста составляет около 30 млн, что превышает 20% населения страны. Для пожилой части населения характерна высокая заболеваемость, в структуре которой, наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, весомое место занимают болезни опорно-двигательного аппарата, в том числе остеопороз [5].

Остеопороз характеризуется прогрессирующим снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани. Актуальность проблемы остеопороза обусловлена высокой распространённостью, тяжёлыми медицинскими и социально-экономическими последствиями низкоэнергетических переломов костей, с которыми он ассоциирован [5].

Увеличение частоты переломов начинается у женщин в возрасте 55–64 лет, у мужчин в возрасте 65–74 лет и представлено переломами тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости, дистально-

го отдела предплечья, реже — проксимального отдела плечевой кости, костей таза и некоторых других локализаций. С эпидемиологической точки зрения эти переломы характеризуются значительным увеличением их частоты с возрастом, большей частотой у женщин (в 2 и более раз чаще, чем у мужчин), зависимостью от незначительной и умеренной травмы [6]. До недавнего времени эти переломы у пожилых людей связывали в основном с остеопорозом.

В существующих клинических рекомендациях (отечественных и зарубежных) в качестве стандартного метода диагностики остеопороза рекомендуется использовать двуэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (денситометрию) позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей как наилучший метод определения МПКТ. Наиболее приемлемым способом оценки МПКТ является оценка с использованием T- и Z-критериев.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) диагностика остеопороза у женщин в постменопаузе основана на определении МПКТ по T-критерию; остеопороз диагностируется при T-критерии от -2,5 стандартного отклонения и

* Контакты. E-mail: prof.yakushin@gmail.com. Телефон: (4912) 97-51-78

ниже. Критерии ВОЗ не должны использоваться у мужчин до 50-летнего возраста. У мужчин 65 лет и старше диагноз остеопороза устанавливается при Т-критерии -2,5 стандартного отклонения и ниже [5]. Однако сама по себе низкая МПКТ не ассоциируется с конкретными клиническими симптомами. Клиническую картину остеопороза определяют переломы позвонков и периферических костей. Каждого взрослого пациента, перенёвшего перелом при минимальной травме (в том числе перелом позвонка, проксимального отдела бедра или дистального отдела предплечья), необходимо рассматривать как имеющего высокий риск развития переломов и как кандидата на лечение остеопороза. Женщины старше 70 лет с предшествующими переломами также являются кандидатами на лечение остеопороза даже без предварительного проведения денситометрии. Пациентов с переломами позвонков при минимальной травме рекомендуют рассматривать как больных остеопорозом, даже если МПКТ не соответствует критериям диагноза остеопороза [5].

Проблему высокой частоты низкоэнергетических (при минимальной травме) переломов у пожилых в настоящее время нужно рассматривать не только с позиций остеопороза, но и в совокупности с высоким риском падений. Высокий риск падений у лиц пожилого возраста обусловлен внутренними и внешними причинами (табл. 1, схема 1).

Среди внутренних причин ведущая роль принадлежит снижению, на фоне эндокринно-иммунной дисфункции, мышечной массы (саркопения) со слабостью произвольных мышц (синдром слабости), снижению зрения, дезадаптации вестибулярного аппарата. Более чем у 50% больных остеопорозом имеется саркопения, около 25% из них страдают постуральной гипотензией, часто у них ослаблено зрение [6].

Саркопения, боли в суставах и снижение их подвижности приводят к нарушению двигательного стереотипа. Изменения походки у пожилых выявляются более чем у 50%, а в старческом возрасте — у 100% людей. Она становится шаркающей, неуверенной, более медленной, шаг укорачивается, уменьшается время отталкивания стопы, увеличивается период опоры на обе ноги. У женщин развивается тенденция к ходьбе вперевалку со сближенными ногами, у мужчин — флексорная поза, походка мелкими шажками с широко расставленными ногами. Возможно, из-за этих различий женщины падают чаще [4].

Предрасполагающими к падению факторами у пожилых лиц с остеопорозом является и применение некоторых медикаментов, особенно при их одновременном назначении: антихолинергических и антиадренергических средств, нитратов, диуретиков, антиаритмиков, трициклических антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов и др.

Таблица 1. Основные причины падений у лиц пожилого возраста [6]

Причины падений	Характеристика
Общие	Снижение контроля положения тела
	Нарушения походки
	Общая слабость
	Нарушения зрения
	Нарушения вестибулярного аппарата
	Замедление времени реакции
Специфические	Артроз
	Цереброваскулярная патология
	Болезнь Паркинсона
	Катаракта
	Дегенерация сетчатки
	Болезнь Меньера
	Преходящие нарушения сознания (обмороки или синкопы): гиперчувствительность каротидного синуса (связанная с артериитом); вазовагальные (вазодепрессивные) реакции при кашле, мочеиспускании, дефекация; гипогликемия; постуральная (ортостатическая) гипотензия; сердечный обморок (связанный с аритмиями или нарушениями сердечного выброса — особенно при атриовентрикулярной блокаде с приступами Стокс–Адамса, желудочковая экстрасистолия, синусовая брадикардия, эпизодическая мерцательная аритмия, желудочковая тахикардия и суправентрикулярная тахикардия без атриовентрикулярного блока); острое начало мозгового инсульта или преходящий спазм сосудов головного мозга
	Лекарственные препараты
	Алкоголь
	Связанные с внешними воздействиями (неподходящая обувь, ходьба по скользкой и неровной поверхности, без костылей или трости, толчки, резкий звук и др.)



Схема 1. Взаимосвязь между остеопорозом, синдромом слабости, падениями и переломами (M. Runge, E. Schaht, 2005, цит. по [6])

По данным ВОЗ (2004), до 30% людей в возрасте 80 лет и старше переносят падение не меньше 1 раза в год, 30% из них сопровождается серьёзными травмами. У лиц, перенёсших падения, в 5% случаев возникают периферические переломы и в 1% — переломы шейки бедренной кости. Структура причин падений у пожилых, по данным ВОЗ (2004), представлена в диаграмме 1 [17].

По современным представлениям проблема падений у пожилых тесно связана с дефицитом витамина D. В настоящее время витамин D₃ рассматривается не столько как витамин, сколько как стероидный биологически неактивный прогормон, превращающийся в организме в активный метаболит — D-гормон (кальцитриол) и выполняющий наряду с регулированием обмена кальция ряд других, не менее важных биологических функций [7]. В организме витамин D₃ образуется из провитамина D₃ в коже под влиянием ультрафиолетового облучения, а также поступает в небольших количествах с пищей. В активную форму — D-гормон (кальцитриол) витамин D₃ превращается в результате двух последовательных реакций гидроксирования в почках и печени.

D-гормон реализует своё действие на ткани через специфические рецепторы — D-рецепторы. Они обнаружены во многих органах и тканях: кишечнике, почках, костях, мозге, сердце, скелетных мышцах, поджелудочной, паращитовидной, предстательной железах и др., что свидетельствует о множестве регуляторных функций D-гормона. Одна из самых важных функций — регуляция обмена кальция: абсорбции в желудочно-кишечном тракте, реабсорбции в почках, фиксации в скелете. D-гормон оказывает влияние и на функцию скелетных мышц, их метаболизм, дифференцировку и пролиферацию миоцитов, реализацию кальций-зависимых механизмов мышечного сокращения. В физиологических условиях потребность в витамине D варьирует от 200 МЕ (у взрослых) до 400 МЕ (у детей) в сутки. Солнечное

облучение в течение 10–30 мин лица и открытых рук эквивалентно приёму 200 МЕ витамина D.

D-дефицит играет существенную роль в патогенезе первичного и вторичного остеопороза, а также мышечной патологии. Различают два типа дефицита D-гормона. Первый из них обусловлен дефицитом витамина D₃ — природного прогормона, второй характеризуется снижением рецепции D-гормона в тканях (резистентность к гормону), что может наблюдаться при нормальном и даже несколько повышенном уровне D-гормона в крови. Вероятно, эта резистентность тканей к D-гормону обусловлена снижением количества D-рецепторов в тканях-мишенях. Обнаружено существенное снижение экспрессии D-рецепторов в произвольных мышцах у пожилых.

Первый тип дефицита D-гормона нередко имеется у лиц пожилого возраста в связи с недостаточным пребыванием на солнце, постоянным ношением закрытой одежды, недостаточным поступлением витамина D₃ с пищей. У людей старше 65 лет наблюдается 4-кратное снижение способности образовывать витамин D в коже, уменьшение образования D-гормона в почках и костях из-за снижения активности 1α-гидроксилазы (в возрасте 70 лет это снижение достигает 50%). Наиболее важную роль нарушения образования и рецепции D-гормона играют при сенильном остеопорозе. Последний характеризуется разобщением процессов ремоделирования (снижение образования новой кости на фоне её повышенной резорбции). Это обусловлено не только снижением продукции половых гормонов (эстрогенов и тестостерона), соматопаузой (дефицит гормона роста и инсулиноподобного фактора роста), но и первичным и вторичным (снижение рецепции) дефицитом D-гормона у пожилых вследствие указанных выше причин. Кроме того, D-дефицит ведёт к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата и, таким образом, вносит свой вклад в снижение двигательной активности у пожилых пациентов, нарушение координации движений и тем самым повышает риск падений и переломов [7].

Убедительных исследований по влиянию препаратов нативного витамина D на частоту падений у пожилых недостаточно. Получены положительные результаты при применении нативного витамина D в дозировке выше 700 МЕ/сут, что проявлялось в уменьшении риска падений [10], однако достоверного влияния нативного витамина (без добавок кальция) на предупреждение переломов выявлено не было [6].

Вместе с тем существует много клинических испытаний, посвящённых влиянию активных метаболитов витамина D на МПКТ, риск переломов и риск падений. Их оценка представлена в нескольких мета-анализах и систематических обзорах Кохрановской библиотеки [9, 11, 13, 14].



Диаграмма 1. Структура причин падений у пожилых лиц (по данным ВОЗ, 2004 [15])

Достоверные данные о 2-кратном уменьшении частоты новых переломов по сравнению с плацебо и заместительной гормональной терапией были получены при 3-летнем приёме кальцитриола (D-гормон) у женщин 67–77 лет (исследование STOP/IT). При этом прирост МПКТ в группе заместительной гормональной терапии был даже больше, чем в группе кальцитриола. Вместе с тем, частота падений в группе кальцитриола оказалась на 15% ниже, а в пересчёте на 1 человека — на 30% ниже, при этом серьёзного дефицита витамина D до начала лечения в этой группе больных выявлено не было [16].

Сходные данные были получены при применении активного метаболита витамина D — альфакальцидола в суточной дозе 1 мкг в течение 36 недель у пациентов обоего пола старше 65 лет со сниженным клиренсом креатинина в слепом плацебо-контролируемом исследовании. Альфакальцидол является синтетическим аналогом кальцитриола, который метаболизируясь в печени, превращается в кальцитриол. В отличие от нативного витамина D, он не нуждается для превращения в активную форму в почечном гидроксировании. В этом исследовании достоверно снижалось как количество падений, так и число пациентов, у которых они наблюдались [10]. Авторы сделали вывод, что активные метаболиты витамина D у пожилых пациентов с остеопорозом увеличивают мышечную силу, улучшают нейромышечную координацию, воздействуя, по-видимому, не только на скелетную мускулатуру, но и, вероятно, на центральные двигательные механизмы.

Из этих исследований было сделано заключение о том, что фармакотерапия, направленная только на увеличение МПКТ, не снижает в должной мере риск периферических переломов, поскольку не уменьшает частоту падений [6]. Анализ этих данных указывает на необходимость использования для профилактики падений у пожилых пациентов с остеопорозом активных метаболитов витамина D — кальцитриола и альфакальцидола. Действие кальцитриола развивается быстрее, чем альфакальцидола, и вызывает большее повышение уровня кальция в крови. Эффект альфакальцидола развивается медленнее, но более продолжителен, и потому его назначают не 2–3 раза в сутки, как кальцитриол, а 1–2 раза, что способствует большой приверженности больных лечению. Отечественные рекомендации по остеопорозу рекомендуют использование альфакальцидола для лечения первичного остеопороза. Суточная доза альфакальцидола составляет 1 мкг утром. Во время лечения следует контролировать уровень кальция и фосфора в плазме 1 раз в неделю в начале лечения, затем каждые 3–5 недель, а также соблюдать осторожность у больных с аритмией.

Таким образом, применение активных метаболитов витамина D у пожилых людей является одним из

главных аспектов профилактики низкоэнергетических переломов. Другим не менее важным аспектом является лечение остеопороза.

В лечении остеопороза в последнее десятилетие произошли существенные изменения. Появились новые лекарственные средства для лечения остеопороза: денозумаб — препарат человеческих моноклональных антител к RANKL-белку семейства фактора некроза опухоли, синтезируемому остеобластами, препараты паратиреоидного гормона — терипаротид и рекомбинантный полноразмерный паратиреоидный гормон, стронция ранелат. Терипаротид и стронция ранелат относятся к стимуляторам костеобразования и зарегистрированы в Российской Федерации.

Значительно расширилась за счёт бисфосфонатов группа антирезорбтивных средств для лечения остеопороза, состоящая также из селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, средств заместительной гормональной терапии. Вместе с тем, существенно изменилось отношение к заместительной гормональной терапии на основе природных и синтетических эстрогенов и эстроген-гестагенов препаратов. Наряду с доказанным лечебным и профилактическим действием заместительной гормональной терапии на постменопаузальный остеопороз, в некоторых исследованиях обнаружено повышение риска развития онкологических заболеваний органов репродуктивной системы, молочной железы и тромбоэмболических осложнений при длительной заместительной гормональной терапии у женщин. Кроме того, антирезорбтивный препарат кальцитонин (Миакальцик), в течение многих лет широко использовавшийся в лечении остеопороза, в настоящее время исключен из числа препаратов для лечения этого заболевания, а назальный спрей отозван с российского рынка, что связано с увеличением риска развития злокачественных новообразований у пациентов, получавших кальцитонин в течение длительного времени [4].

Использование препарата стронция ранелат (Бивалос), относящегося к стимуляторам костеобразования, в настоящее время ограничено применением для лечения тяжёлого остеопороза у женщин в период менопаузы и у взрослых мужчин с высоким риском переломов, если лечение остеопороза другими препаратами невозможно. Стронция ранелат не должен применяться у пациентов ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий, цереброваскулярными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией, ввиду того, что результаты объединённых данных рандомизированных исследований у женщин с постменопаузальным остеопорозом показали, что его применение связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда [3].

Из группы бисфосфонатов в России для лечения остеопороза разрешены почти все препараты: этидроновая кислота, клодроновая кислота, золедроновая кислота, алендронат, ибандронат, ризедронат. Выбор препарата должен основываться на его эффективности, безопасности приёма, приверженности пациента лечению. Бисфосфонаты являются препаратами первой линии для лечения остеопороза. Их действие связывают с нарушением образования остеокластов, их метаболизма, активности, с индукцией их апоптоза и, в результате, с подавлением костной резорбции, а также со стимуляцией образования новой кости.

Наиболее изучен и имеет наибольшую доказательную базу алендронат, являющийся «золотым стандартом» в лечении остеопороза [2]. Имеются убедительные доказательства эффективности алендроната в отношении всех видов остеопоротических переломов (уровни доказательности А и В). Установлено, что приём 70 мг алендроната 1 раз в неделю терапевтически эквивалентен ежедневному приёму препарата в дозе 10 мг и одновременно лучше переносится и более удобен и комфортен. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) встречались реже при приёме 70 мг алендроната в неделю.

Продемонстрирован большой прирост МПКТ при комбинации алендроната (70 мг/нед) с альфакальцидолом (1 мкг/сут) по сравнению с комбинацией с нативным витамином D (4000МЕ/сут) или с монотерапией альфакальцидолом. Отмечено также превосходство первой комбинации в снижении риска падений и риска переломов позвонков и периферических переломов [15].

Рассматривая вопросы предупреждения низкоэнергетических переломов у пожилых, не следует недооценивать немедикаментозные меры профилактики падений — коррекцию зрения, осторожное назначение психотропных препаратов, средств для лечения сопутствующих заболеваний (в том числе неврологических, заболеваний суставов), физические упражнения, тренировку равновесия и ходьбы, изменение домашней обстановки, ношение протекторов бедра и др.

Учитывая приведённые выше данные, оптимальным в лечении остеопороза и профилактике падений и низкоэнергетических переломов у лиц пожилого возраста следует считать комбинированную терапию, включающую немедикаментозные методы профилактики падений и сочетанное лечение бисфосфонатами (алендронат) и активными метаболитами витамина D (альфакальцидол, кальцитриол), предпочтительно с добавлением препаратов кальция (500–1000 мг/сут) или в сочетании с высококальциевой диетой.

Список литературы

1. Дамулин И.Д., Жученко Т.Д., Левин О.С. Нарушения равновесия и походки у пожилых. Достижения в нейрогерiatrics. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина, М.: ММА, 1995. 1. С. 71–97.
2. Ершова О.Б. Бисфосфонаты в терапии остеопороза. Акцент на алендронат // РМЖ. 2008. Т. 16, № 24. С. 1626–1628.
3. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бивалос // Информационное письмо Росздравнадзора № 01И–448/14 от 04.04.2014.
4. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Миакальцик // Информационное письмо Росздравнадзора № 04И–199/13 от 28.02.2013.
5. Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и допол. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
6. Шварц Г.Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль Д-эндокринной системы // РМЖ. 2008. Т. 17, № 10. С. 660–669.
7. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
8. Boonen S., Lips P., Bouillon R. et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials // J. Clinical Endocrinology & Metabol. 2007. Vol. 9, № 4. P. 1415–1423.
9. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // Osteoporos Int. 2004. Vol. 15, № 8. P. 589–602.
10. Ducas L., Schacht E., Mazar Z., Stahelin H. Treatment with Alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with low creatinine clearance of < 65 ml/min // Osteoporos Int. 2005. Vol. 16, № 2.-P. 198–203.
11. Gillespie et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures, associated with involutional and postmenopausal osteoporosis // The Cochrane Library. Issue 2. 2004.
12. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. P. 399–428.
13. Richy F., Ethgen O., Bruyere O. et al. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate // Osteoporos. Int. 2004. Vol 15, № 4. P. 301–310.
14. Richy F. et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis // Calcif Tissue Int. 2005. Vol. 76. P. 176–186.
15. Ringe J.D. et al. Superiority of combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) // Rheumatol Int. 2007. Vol. 27. P. 425–434.
16. Sarah E. Fowler et al Sites Testing Osteoporosis Prevention/Intervention Treatments (STOP/IT); <http://www2.bsc.gwu.edu/bsc/oneproj.php?pkey=41>.
17. Todd C., Skelton D. What are the main risk factors for falls among older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network Report; <http://www.euro.who.int/document/E82552.pdf>, accessed 5 April 2004).

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

