

Трушина А.С, Руденко Э.В.
**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА НА ФОНЕ
ПРИЕМА АЛЕНДРОНАТА**

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

На базе Минского городского центра остеопороза проводится исследование, целью которого является оценка эффективности терапии постменопаузального ОП алендроновой кислотой на основании изучения показателей качества жизни (КЖ) и степени выраженности боли. В качестве инструментов оценки используются общий опросник SF - 36 и трехкомпонентная цифровая оценочная шкала, данные рентгеновской абсорбциометрии. В ходе исследования выявлены статистически значимые отличия показателей КЖ в основной группе женщин с остеопорозом в сравнении с контрольной группой. Установлен рост показателей качества жизни, минеральной плотности кости и снижение болевого синдрома на фоне приема алендроната.

Ключевые слова: остеопороз, качество жизни, постменопаузальный остеопороз, алендронат,

Остеопороз (ОП) - это системное метаболическое заболевание, для которого характерны снижение костной массы и микроструктурная перестройка, приводящие к повышению ломкости кости и риску переломов [1]. Несмотря на возрастающий интерес к ОП во всем мире, данная проблема сохраняет свою актуальность. Вероятность возникновения ОП увеличивается пропорционально возрасту [2], в связи с чем распространенность ОП среди общей массы населения напрямую связана с ростом доли пожилых людей в современном обществе, преимущественно в странах Западной и Восточной Европы.

Значение ОП как с медицинской, так и с экономической точки зрения, в первую очередь определяется увеличением риска низкоэнергетических переломов, обусловленных минимальной травмой, что связано с ростом временной нетрудоспособности, инвалидизации, увеличением смертности.

По данным проведенного статистического анализа первичной инвалидности взрослого населения вследствие ОП в Республике Беларусь за 2003 - 2007 годы в среднем ежегодно 327 человек (4,3 на 100 тыс. населения) признавались впервые инвалидами по причине ОП [3]. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше в соответствии с критериями ВОЗ ОП в России выявляется у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины [4]. По данным другой независимой выборки 2155 женщин в возрасте 55 лет и старше ОП позвоночника был выявлен в 29,8 % случаев, остеопения в 43,8 % [5].

Одним из наиболее значимых факторов риска ОП является уменьшение минеральной плотности кости (МПК). С разработкой метода остеоденситометрии и созданием остеоденситометров, позволяющих с большей точностью измерять МПК в различных участках скелета, появилась возможность использовать этот показатель для диагностики ОП и оценки результатов лечения. Распространенность переломов коррелирует с низкими показателями МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей (уровень доказательности А)[4].

В нормальной костной ткани на протяжении всей жизни человека протекают два взаимосвязанных процесса: разрушение старой костной ткани (костная резорбция) и формирование новой кости. Развитие ОП обусловлено дисбалансом этих обменных процессов, а также снижением их интенсивности с возрастом [2]. В результате, основной задачей фармакотерапии ОП является нормализация процессов костного ремоделирования: подавление костной резорбции и стимуляция костеобразования. Так, препаратами первой

линии в лечении ОП длительное время остаются бисфосфонаты (БФ), механизм действия которых заключается, прежде всего, в подавлении резорбции кости.

У женщин с постменопаузальным остеопорозом в качестве препаратов первой линии лечения рекомендуется использовать азотсодержащие БФ (алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризедронат) - уровень доказательности А [4,6]. Алендронат, согласно данным многоцентровых рандомизированных исследований, продемонстрировал высокую эффективность, повышая минеральную плотность кости (МПК) во всех областях измерения от 5,4 % в шейке бедра до 13,7 % в позвоночнике (уровень доказательности А) [6]. Прием 70 мг алендроната 1 раз в неделю обеспечивает терапевтическую эквивалентность ежедневной дозе препарата 10 мг и одновременно улучшает переносимость и удобство применения (уровень доказательности В) [7].

Известно, что ОП может протекать как «немая» патология, долгое время не проявляя себя ни наличием болей, ни какими-либо другими симптомами, в связи с чем скрытая опасность ОП проявляется развитием низкоэнергетических переломов как возможно первых симптомов наличия данного заболевания. Этот факт заставляет искать новые методы диагностики ОП, а также критерии эффективности лечения болезни.

На базе Минского городского центра профилактики остеопороза в настоящий момент проводится проспективное динамическое исследование женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Цель исследования: оценка эффективности терапии постменопаузального ОП алендроновой кислотой на основании изучения показателей качества жизни (КЖ) и степени выраженности боли.

Материалы и методы

В исследование включено 42 пациентки с впервые установленным диагнозом постменопаузального ОП, которые ранее не получали специфической антиостеопоротической терапии. Контрольную группу составили; 23 женщины постменопаузального возраста без ОП.

Период наблюдения за пациентами составлял 12 месяцев. Критериями включения являлись: возраст от 55 до 65 лет; продолжительность менопаузы не менее 3 лет; отсутствие сопутствующих заболеваний и/или прием препаратов, способных вызвать вторичный ОП.

Диагноз ОП пациенткам устанавливался согласно критериям ВОЗ, на основании данных денситометрии осевого скелета (DXA), при снижении минеральной плотности кости (МПК) более чем на 2,5 стандартных отклонения от показателей молодых здоровых женщин [4].

Для оценки эффективности терапии на основании показателей КЖ в основной группе был назначен алендронат («Алемакс») в дозе 70 мг по 1 таблетке в неделю. В качестве базисного препарата, являющегося необходимым условием для проведения антирезорбтивной терапии в основной группе и профилактики возникновения постменопаузального остеопороза в контрольной группе [4], использовался Кальций-Д3-Никомед-форте, комбинированный препарат кальция с витамином Д, в дозе до 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина Д в сутки.

В протоколе исследования предусматривались: контроль рентгеновской денситометрии до начала исследования и спустя год от начала терапии; исследование уровня кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в начале исследования, а также через 6 и 12 месяцев; контроль уровня β -кросслапс и остеокальцина до исследования и спустя 12 месяцев.

В качестве инструмента для оценки динамики показателей КЖ и степени выраженности болевого синдрома использовались общий опросник MOS SF - 36 (Medical Outcomes Study, Short Form) [8] и трехкомпонентная цифровая оценочная шкала (ЦОШ).

Общий опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное функционирование, психологическое здоровье. Ответы на вопросы выражают в баллах от 0 до 100. Чем выше количество баллов, тем выше КЖ.

Три составляющие трехкомпонентной ЦОШ представлены шкалами, оценивающими интенсивность боли за разные временные интервалы: в момент анкетирования (ЦОШ сейчас), максимальную боль за последние 4 недели (ЦОШ max) и средний уровень боли за последние 4 недели (ЦОШ med) соответственно.

Оценка показателей КЖ проводилась до начала терапии, через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев от начала лечения.

Статистическую обработку результатов проводили в программах MS Office Excel 2007 и STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Соответствие распределения признаков закону нормального распределения устанавливали критерием Шапиро-Уилка и теста Левена (гипотеза о равенстве дисперсий); при уровне значимости $p < 0,05$ распределение считали отличающимся от нормального. В связи с преобладанием конечных данных, соответствующих ненормальному распределению, в расчётах использовали непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни критерий Вилкоксона, метод Фридмана). Количественные параметры в зависимости от вида распределения представляли в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (SD), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ;UQ]. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Основная и контрольная группы являются однородными по возрасту, возрасту начала менопаузы, ИМТ и сопоставимыми по возрасту и продолжительности менопаузы (согласно закону нормального распределения) (табл. 1).

Табл. 1 Характеристика исследуемой группы пациенток

Показатель	Основная группа n = 42	Контрольная группа n = 23	p
Возраст, лет	58,5 (4,6)	58,8 (2,7)	0,786
Возраст менопаузы, лет	49,5 [45,0;55,5]	50,5 (2,9)	0,007*
Продолжительность менопаузы, лет	9,5 [6,5;12,0]	8,0 [5,0;10,0]	0,055
ИМТ, кг/м ²	26,8 (3,7)	29,4 (3,8)	0,006*

*- результат статистически достоверен ($p < 0,05$).

Различия МПК в поясничном отделе позвоночника, а также шейках бедренных костей на момент включения в исследование статистически достоверны в основной и контрольной группе, $p < 0,0001$: в поясничном отделе позвоночника 0,837 [0,777;0,874] в основной группе 1,094 [0,987; 1,208] в контрольной группе (в

абсолютных значениях, г/см²); в правой шейке бедренной кости 0,786 (0,101) в основной группе к 0,918 (0,109) в контрольной группе и в левой шейке бедренной кости 0,779 (0,100) в основной группе к 0,937 (0,107) в контрольной группе.

Спустя 12 месяцев на фоне проводимой терапии отмечен достоверный прирост МПК поясничного отдела позвоночника на $+7,9 \pm 4,4$ % (абсолютное значение $0,064 \pm 0,033$) в сравнении с контрольной группой $+0,7$ % [- 0,1; 2,3] (абсолютное значение $0,008$ [-0,001; 0,027]), $p < 0,0001$.

Прирост МПК в правой шейке бедра за 12 месяцев составил $+1,8 \pm 3,1$ % (абсолютное значение $0,014 \pm 0,022$) в сравнении с отрицательной динамикой в контрольной группе $-1,3 \pm 3,6$ % (абсолютное значение $-0,013 \pm 0,037$), $p < 0,05$.

Прирост МПК в левой шейке бедра за 12 месяцев составил $+4,7 \pm 4,9$ % (абсолютное значение $0,034 \pm 0,032$) в сравнении с отрицательной динамикой в контрольной группе $-1,8 \pm 2,5$ % (абсолютное значение $-0,017 \pm 0,024$), $p < 0,0001$.

Полученные результаты соответствуют результатам многоцентровых рандомизированных клинических исследований алендроновой кислоты.

Согласно оценке показателей опросника SF-36, проведенной до начала терапии, выявлены статистически достоверные отличия показателей КЖ в основной группе в сравнении с контрольной по шкалам: физического функционирования ($p = 0,0007$), ролевого физического функционирования ($p_1 = 0,0004$), боли ($p = 0,0009$), общего здоровья ($p = 0,007$), жизнеспособности ($p = 0,006$), социального функционирования ($p = 0,001$) и психологического здоровья ($p = 0,025$). По шкале эмоционального функционирования статистически достоверных различий получено не было ($p = 0,371$) (табл. 2).

Таблица 2
Показатели качества жизни по данным опросника SF – 36 до начала терапии

Показатель	Основная группа n = 42	Контрольная группа n = 23	p
ФФ	60,00 [35,00;75,00]	75,00 [70,00;85,00]	0,0007*
РФФ	00,00 [00,00;50,00]	50,00 [25,00;100,00]	0,0004*
Б	40,00 [30,00;50,00]	53,94 (18,86)	0,0009*
ОЗ	51,67 (18,86)	62,88 (12,31)	0,007*
Ж	45,00 [32,50;55,00]	58,18 (15,95)	0,006*
СФ	50,00 [50,00;62,5,00]	75,00 [62,50;87,50]	0,001*
ЭФ	33,00 [00,00;66,70]	66,70 [00,00;100,00]	0,371
ПЗ	53,67 (15,61)	76,10 (18,57)	0,025*

Примечание: ФФ - Физическое функционирование; РФФ - Ролевое физическое функционирование; Б - боль; ОЗ - Общее здоровье; Ж - Жизнеспособность; СФ - Социальное функционирование; ЭФ - Эмоциональное функционирование; ПЗ - Психологическое здоровье; * - результат статистически достоверен ($p < 0,05$).

Спустя 3 месяца от начала терапии выявлен статистически достоверный рост показателей КЖ в основной группе по шкалам физического функционирования ($p=0,002$) и общего здоровья ($p=0,011$). По остальным шкалам общего опросник достоверных изменений за 3 месяца получено не было. В контрольной группе в течение 3 месяцев достоверных изменений показателей КЖ не произошло ($p > 0,05$).

За шестимесячный период выявлен рост показателей КЖ по шкалам физического функционирования ($p=0,007$), боли ($p=0,008$), жизнеспособности ($p=0,031$), психологического здоровья ($p=0,003$).

В течение 12 месяцев под воздействием алендроната отмечен рост показателей КЖ по шкалам физического функционирования ($p=0,012$), ролевого физического функционирования ($p=0,012$), боли ($p=0,005$), эмоционального функционирования ($p=0,018$), психологического здоровья ($p=0,008$).

В контрольной группе за шестимесячный период отмечен рост показателя КЖ лишь по шкале психологического здоровья ($p=0,02$), однако за весь период наблюдения (12 месяцев) статистически достоверных изменений данного показателя не выявлено ($p=0,62$). Достоверных изменений в контрольной группе не выявлено и ко всем остальным шкалам общего опросника ($p > 0,05$) (табл. 3).

Динамика показателей КЖ за 12 месяцев проводимого лечения в основной и контрольной группах

	Показатель	До начала терапии	Спустя 3 месяца	Спустя 6 месяцев	Спустя 12 месяцев
Основная группа	ФФ	60,00 [35,00;75,00]	62,27 (22,08)	68,53 (21,34)	85,00 [70,00;90,00]
	РФФ	00,00 [00,00;50,00]	37,50 [00,00;50,00]	12,50 [00,00;75,00]	100,00 [75,00;100,00]
	Б	40,00 [30,00;50,00]	40,00 [40,00;50,00]	50,00 [40,00;60,00]	62,00 (17,51)
	ОЗ	51,67 (18,86)	55,95 (15,62)	56,11 (13,35)	62,00 (19,03)
	Ж	45,00 [32,50;55,00]	50,68 (13,12)	53,68 (14,42)	59,00 (17,13)
	СФ	50,00 [50,00;62,5,00]	59,66 (22,80)	68,42 (20,99)	78,75 (16,72)
	ЭФ	33,00 [00,00;66,70]	33,00 [33,00;100,00]	66,70 [0,00;100,00]	100,00 [100,00;100,00]
	ПЗ	53,67 (15,61)	56,00 (17,06)	61,56 (18,05)	70,40 (18,97)
Контрольная группа	ФФ	75,00 [70,00;85,00]	80,00 [70,00;90,00]	85,00 [70,00;90,00]	76,25 (15,65)
	РФФ	50,00 [25,00;100,00]	75,00 [25,00;100,00]	75,00 [25,00;100,00]	100,00 [50,00;100,00]
	Б	53,94 (18,86)	60,00 [40,00;60,00]	57,33 (19,11)	62,00 (13,20)
	ОЗ	62,88 (12,31)	61,97 (13,23)	64,35 (12,57)	64,06 (12,14)
	Ж	58,18 (15,95)	59,09 (15,69)	62,74 (15,32)	61,00 (11,98)
	СФ	75,00 [62,50;87,50]	75,00 [62,50;100,00]	75,00 [62,50;100,00]	81,25 [62,50;100,00]
	ЭФ	66,70 [00,00;100,00]	33,00 [33,00;100,00]	66,70 [33,00;100,00]	100,00 [00,00;100,00]
	ПЗ	76,10 (18,57)	66,30 (16,43)	69,16 (14,39)	69,07 (11,66)

Примечания: ФФ - Физическое функционирование; РФФ - Рольное физическое функционирование; Б - боль; ОЗ - Общее здоровье; Ж - Жизнеспособность; СФ - Социальное функционирование; ЭФ - Эмоциональное функционирование; ПЗ - Психологическое здоровье;

По данным трехкомпонентной ЦОШ интенсивность болевого синдрома на фоне проводимого лечения в основной группе достоверно уменьшалась на всех временных промежутках. В отличие от основной группы в группе сравнения динамики болевого синдрома отмечено не было (табл. 4).

Сравнительная оценка интенсивности боли по данным ЦОШ на фоне проводимой терапии в основной и контрольной группах

	Показатель	0 → 3	0 → 6	0 → 12
Основная группа	ЦОШ сейчас	0,004*	0,003*	0,018*
	ЦОШ max	0,394	0,020*	0,011*
	ЦОШ med	0,020*	0,011*	0,021*
Контрольная группа	ЦОШ сейчас	0,679	0,659	0,241
	ЦОШ max	0,170	0,412	0,552
	ЦОШ med	0,614	0,753	0,975

Примечание: 0 → 3 - статистическая достоверность изменений интенсивности боли по данным ЦОШ, спустя 3 месяца в сравнении с началом терапии (0);
0 → 6 - статистическая достоверность изменений интенсивности боли по данным ЦОШ, спустя 6 месяцев в сравнении с началом лечения (0);
0 → 12 - статистическая достоверность изменений интенсивности боли по данным ЦОШ, спустя 12 месяцев (12) в сравнении с началом терапии (0);
* - результат статистически достоверен ($p < 0,05$).

Выводы

У пациенток с постменопаузальным остеопорозом выявлено статистически достоверное снижение уровня КЖ в сравнении с контрольной группой по всем шкалам опросника SF-36, за исключением шкалы эмоционального функционирования.

Применение алендроната в дозе 70 мг 1 раз в неделю на фоне комбинированного препарата кальция с витамином Д в течение 12 месяцев эффективно повышает МПК в поясничном отделе позвоночника и менее значимо МПК в шейках бедренных костей.

Использование данной комбинации препаратов привело к статистически достоверному росту показателей КЖ через 3,6 и 12 месяцев от начала лечения по шкалам физического

функционирования, боли, общего здоровья, жизнеспособности, эмоционального функционирования и психологического здоровья, а также способствовало уменьшению степени боли.

Таким образом, вышеперечисленные шкалы опросника SF-36 и трехкомпонентная ЦОШ могут быть использованы в качестве ранних критериев эффективности терапии постменопаузального остеопороза и повышения приверженности пациентов к проводимой терапии.

Высокий уровень заболеваемости ОП среди возрастающей доли населения старших возрастов, обуславливающий рост показателей заболеваемости и снижение экономической активности населения, заставляет искать новые экономически целесообразные методы диагностики лечения ОП. В этом аспекте исследование КЖ является современной методологией, позволяющей получить интегральную информацию о физическом, психологическом и социальной благополучии пациента, оценить корреляцию параметров КЖ с характером течения отдельных заболеваний, а также отразить динамику этих параметров под воздействием проводимой терапии.

Литература

1. Беневоленская Л.И. Остеопороз на рубеже XXI века / Л.И. Беневоленская. О.А. Никитинская // Болезни костно-мышечной системы: остеопороз. - 2006. - № 5. - С. 10-14.
2. Сизова Ж.М. Современные возможности лечения и профилактики остеопороза в амбулаторно-поликлинической профилактики врача-терапевта / Ж.М. Сизова // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. - 2010. - Спецвыпуск. - С. 18-22.
3. Копыток А.В. Первичная инвалидность взрослого населения вследствие остеопороза в Республике Беларусь. / А.В. Коль // Остеопороз: современные возможности диагностики и перспективы терапии . Республиканская научно-практическая конференция : Мат. Конф. - Гомель. 2008. - С. 104 - 110.
4. Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации / под ред. О.М. Лесняк, Л.И.Беневоленской. - (2 - е изд.. перераб. и доп.] - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. -272 с.
5. Торопцова Н. В. Распространённость остеопороза позвоночника и переломов среди женщин 55 лет и старше. / Н.В. Торопцова