

**КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**

Авторы: Трушина А.С., Руденко Э.В., Городской центр профилактики остеопороза, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, РБ

Рубрики: Ревматология, Травматология и ортопедия

**Введение**

Проблема остеопороза (ОП) в настоящий момент сохраняет свою актуальность не только в связи с серьезностью осложнений данного заболевания, но и по причине неуклонного роста числа пожилых людей в современном обществе. ОП приводит как к снижению физической активности больного, так и к ухудшению качества жизни (КЖ) пациента. В настоящее время существует ряд основных инструментально-лабораторных методов, применяемых в диагностике и ведении пациентов с ОП, таких как рентгеновская денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — ДРА) и лабораторные показатели костного метаболизма. Однако для оценки клинически значимого эффекта антирезорбтивной терапии только инструментальных методов недостаточно. В последние годы назрела необходимость поиска дополнительных критериев оценки состояния пациента с ОП, позволяющих на ранних этапах наблюдения, через 3–6 месяцев после начала лечения, провести коррекцию терапии [1].

**Цель исследования**

На основании изучения динамики показателей КЖ, минеральной плотности кости (МПК), лабораторных показателей костного метаболизма, вертеброгенного болевого синдрома и приверженности пациентов к лечению разработать и внедрить инструменты для определения критериев оценки клинически значимого эффекта лекарственной терапии постменопаузального остеопороза (ПМО).

**Материалы и методы**

В исследование было включено 69 женщин в возрасте от 50 до 65 лет с ПМО (группа ПМО). Средний возраст  $58,6 \pm 3,8$  года. Средний возраст наступления менопаузы —  $50,0 \pm 3,1$  года, продолжительность менопаузы —  $9 \pm 3$  лет. Контрольная группа, сформированная из женщин без ОП ( $n = 28$ ), была сравнима по возрасту, возрасту наступления менопаузы, образованию, семейному положению и

трудовой занятости с группой ПМО. Критерии включения в группу ПМО: женский пол, возраст от 50 до 65 лет, наличие физиологической менопаузы продолжительностью не менее 3 лет. Критерии исключения: заболевания и/или прием препаратов, вызывающих вторичный ОП; использование препаратов для лечения ОП до включения в исследование, кроме препаратов кальция и витамина D.

Для определения эффекта различных схем лечения в группе ПМО были выделены: основная группа (группа А),  $n = 47$ , пациенты которой принимали алендронат 70 мг (1 таблетка) в неделю, и группа сравнения (группа б),  $n = 22$ , получавшая стронция ранелат в дозе 2 г в сутки. В каждой из оцениваемых групп, в том числе и контрольной, основным условием являлся прием комбинированного препарата кальция с витамином D (1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D). Продолжительность курса терапии составила 12 месяцев.

В качестве инструментов для оценки клинического эффекта лечения ОП были выбраны: опросник QUALEFFO-41, трехкомпонентная цифровая оценочная шкала (ЦОШ), коэффициент боли (КБ) и тест для оценки приверженности к лечению пациентов с остеопорозом. Оценка проводилась до начала терапии (T0), через 3 месяца (T3), 6 месяцев (T6) и 12 месяцев (T12). ДРА проводилась до лечения и спустя 12 месяцев.

На момент включения в исследование с целью выявления сопутствующих заболеваний проводился био-химический анализ крови всех испытуемых. Определение общего кальция в крови проводилось в точках T0, T6 и T12. Определение кальция в суточной моче проводилось в точках T0, T3 и T12. В группе ПМО, получающей антирезорбтивную терапию, проводился контроль уровня общей щелочной фосфатазы, остеокальцина (ОК) и С-телопептида молекулы коллагена I типа (СТХ). В контрольной группе маркеры метаболизма костной ткани проверялись на момент включения в исследование.

Диагноз ОП пациенткам устанавливался на основании данных ДРА, проводившейся на рентгеновском денситометре Lunar Prodigy Advance (GE Medical Systems, США). Определение МПК (в г/см<sup>2</sup>) проводилось в переднезадней проекции поясничного отдела позвоночника и передней проекции проксимальных отделов бедренных костей. Диагноз ОП устанавливался при снижении МПК на 2,5 или более SD от среднего значения для молодых здоровых женщин (Т-критерий меньше или равен  $-2,5$  SD) [2].

QUALEFFO-41, разработанный IOF для изучения КЖ пациентов с ОП, осложненным переломами позвоночника, для использования при исследовании КЖ пациенток с ПМО как с наличием вертеброгенных переломов, так и без них, был подвергнут дополнительному исследованию: оценке надежности, критериальной и конструктивной валидности, оценке чувствительности опросника [3].

Для оценки выраженности вертеброгенной боли использовалась трехкомпонентная ЦОШ. Компоненты ЦОШ представлены тремя шкалами: ЦОШсейчас оценивала интенсивность боли в момент анкетирования, ЦОШmax — максимальную боль за последние 4 недели, ЦОШmed — средний уровень боли за последние 4 недели. В ходе исследования нами был разработан КБ, позволяющий количественно оценить динамику хронического болевого синдрома по отношению к первоначальному уровню боли.

Для изучения приверженности пациентов к терапии был предложен тест для оценки приверженности к лечению пациентов с остеопорозом, включавший 6 вопросов.

Статистическая обработка результатов проводилась в программах Statistica 6.0 (StatSoft, США) и MedCalc 12.1.4.0. В зависимости от соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения и наличия связи между группами в расчетах применялись параметрические (t-критерий Стьюдента) или непараметрические (U-критерий Манна — Уитни, ранговый анализ вариаций по Краскелу — Уоллису, ANOVA по Фридмену, ранговая корреляция по Спирмену, критерий Вилкоксона) методы. Для определения воспроизводимости, критериальной и конструктивной валидности QUALEFFO-41 и трехкомпонентной ЦОШ применялись метод ранговых корреляций по Спирмену и построение корреляционных матриц. Для оценки диагностической точности изучаемых психометрических методов выполнялись ROC-анализ и расчет операционных характеристик тестов. Рассчитывались 95% доверительные интервалы (ДИ) для средних, медиан и относительных частот. Вид распределения признака считался отличающимся от нормального при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принималось значение  $p < 0,01$ .

## **Результаты**

Динамика конечных точек оценки эффективности лечения ПМО (МПК, показателей КЖ, выраженности вертеброгенной боли) при приеме алендроната.

<http://www.mif-ua.com/archive/article/34614>

В группе А пациенток, принимающих алендронат, спустя 3 месяца после начала терапии статистически значимого изменения показателей КЖ не выявлено (перекрытие ДИ в точках Т0 и Т3). Через 6 месяцев приема алендроната увеличение показателей КЖ зафиксировано по данным всех шкал QUALEFFO-41, за исключением шкалы «Отдых, общение» (на основании р и ДИ). Спустя 12 месяцев после начала лечения алендронатом выявлено значимое увеличение КЖ по всем шкалам QUALEFFO-41 (на основании р и ДИ).

В группе пациенток, принимающих алендронат, в точке Т3 не было выявлено значимых изменений уровня вертеброгенной боли ( $p > 0,01$ , перекрытие ДИ). В точке Т6 установлено достоверное снижение уровня вертеброгенной боли по всем трем компонентам ЦОШ (на основании р и ДИ). Спустя 12 месяцев лечения алендронатом сохранялось значимое снижение выраженности вертеброгенной боли, по данным компонентов ЦОШ ( $p < 0,01$ ).

В точке Т12 в группе пациенток, принимающих алендронат, был выявлен достоверный прирост МПК поясничного отдела позвоночника на  $+0,047$  [ $+0,025$ ;  $+0,093$ ], который составил  $+5,85$  [ $+3,15$ ;  $+10,68$ ] % от первоначального уровня МПК ( $p < 0,001$ ). Прирост МПК шейек тазобедренных суставов был недостоверен, так как интерквартильный размах полученного прироста не превышал уровня погрешности используемого в исследовании денситометра.

Динамика конечных точек оценки эффективности лечения ПМО (МПК, показатели КЖ, выраженность вертеброгенной боли) при приеме стронция ранелата

В группе Б через 3 месяца лечения достоверных изменений КЖ по данным QUALEFFO-41 отмечено не было (на основании р и ДИ). Рост показателей на фоне 6-месячного приема стронция ранелата зафиксирован по шкалам «Боль» и «Работа на дому» QUALEFFO-41 (на основании р и ДИ). По остальным шкалам опросника значимых различий в Т6 получено не было. Через 12 месяцев лечения стронция ранелатом выявлено значимое увеличение показателей КЖ по 5 шкалам и ИП опросника.

В группе Б в точках Т3 и Т6 значимых изменений уровня вертеброгенной боли по всем трем компонентам ЦОШ не выявлено (на основании р и ДИ). В точке Т12 выявлено значимое снижение вертеброгенной боли по данным ЦОШсейчас и ЦОШmed ( $p < 0,01$ ), по шкале ЦОШтах изменения не значимы.

Через 12 месяцев приема стронция ранелата выявлен достоверный прирост ( $p < 0,001$ ) МПК поясничного отдела позвоночника на  $+0,057$  [ $+0,022$ ;  $+0,096$ ], который

составил +6,53 [+2,72; +12,55] % от первоначального уровня МПК. Прирост МПК шейек тазобедренных суставов недостоверен, так как интерквартильный размах полученного прироста не превышает уровень погрешности используемого в исследовании денситометра.

Динамика лабораторных показателей костного метаболизма на фоне антиостеопоротической терапии в течение 12 месяцев

В ходе изучения лабораторных показателей костного метаболизма среди пациенток с ПМО и в конт-рольной группе значимых различий выявлено не было. Так, при изучении показателей СТХ статистических различий в группах на момент включения в исследование не выявлено. Значимые различия были обнаружены через 12 месяцев лечения алендронатом при сравнении группы пациенток, принимающих алендронат, и контрольной группы.

Достоверные различия уровня ОК, общей щелочной фосфатазы, общего кальция и фосфора сыворотки крови, а также кальция в суточной моче в изучаемых группах на всех временных интервалах отсутствовали, колебания лабораторных показателей в каждой из групп находились в пределах нормы.

### **Обсуждение**

В качестве критериев оценки эффекта лекарственной терапии алендронатом или стронция ранелатом при ПМО рекомендуется использование QUALEFFO-41 как самостоятельно, так и в сочетании с трехкомпонентной ЦОШ или КБ. Оценка терапии с использованием вышеперечисленных инструментов обоснована через 3 месяца, 6 и 12 месяцев лечения, однако принятие решения о коррекции терапии на основании данных оценки должно проводиться через 6 месяцев лечения алендронатом ( $p < 0,01$ ) и 12 месяцев лечения стронция ранелатом ( $p < 0,01$ ).

Прием алендроната в течение 12 месяцев вызывает достоверное увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на +5,85 [+3,15; +10,68] % ( $p < 0,01$ ). При приеме стронция ранелата годовой прирост МПК составляет +6,53 [+2,72; +12,55] % ( $p < 0,01$ ). Для получения достоверного прироста МПК в шейке бедренной кости прием как алендроната, так и стронция ранелата должен продолжаться более 12 месяцев.

Таким образом, в качестве инструментов для ранней оценки клинического эффекта терапии алендронатом и стронция ранелатом (через 3–6 месяцев) могут быть использованы: опросник QUALEFFO-41 как самостоятельно, так и в сочетании с трехкомпонентной ЦОШ или КБ и показатель СТХ для алендроната. В качестве

<http://www.mif-ua.com/archive/article/34614>

инструментов для поздней оценки клинического эффекта терапии (через 12 месяцев лечения) могут быть использованы: QUALEFFO-41, трехкомпонентная ЦОШ, КБ в сочетании с золотым стандартом диагностики остеопороза — ДРА.

### **Список литературы / References**

1. Papapoulos S.E. Monitoring patients with osteoporosis / S.E. Papapoulos // *Ortopedia. Traumatologia. Rehabilitacja*. — 4th Central European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis Krakow, Poland, 2011, Sept. 29 — Oct. 1. — Krakow, 2011. — P. 687.

2. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 270 с.

3. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова / Под ред. Ю.Л. Шевченко. — 2-е изд. — М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. — 320 с.