

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ И ЧАСТОТУ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА

А. А. ПОПОВ, Н. В. ИЗМОЖЕРОВА, М. И. ФОМИНЫХ

Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. — проф. А. Н. Андреев)

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава (ректор — проф. С. М. Кутепов), Екатеринбург

Цель исследования — оценка влияния приверженности к выполнению рекомендаций по профилактике остеопороза (ОП) на потерю минеральной плотности костей (МПК) и развитие коморбидной патологии в постменопаузе.

Материалы и методы. В проспективную когорту включены 404 женщины в возрасте от 47 до 59 лет, имевшие факторы риска ОП. Оценку МПК дистального отдела предплечья проводили с помощью рентгеновской абсорбциометрии. Приверженность выполнению рекомендаций оценивали с помощью анкеты. Учитывали коморбидную патологию.

Результаты. Первую группу составили 276 женщин, не соблюдавших рекомендации. Вторую — 128 человек, изменивших свой образ жизни и получавших рекомендованные дозы кальция и витамина D. За два года в первой группе возросла частота ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и доля лиц ($\chi^2 = 6,986$; $p = 0,017$), у которых МПК снизилась. Во второй группе значительно снизился риск развития артериальной гипертензии, ИБС, ХСН и нарушений обмена углеводов.

Заключение. Для достижения клинически значимых результатов необходимо постоянное взаимодействие врача и пациентки для обеспечения приверженности выполнению рекомендаций.

Ключевые слова: остеопороз, профилактика, приверженность.



Постменопаузальный остеопороз (ОП) — одно из наиболее частых неинфекционных заболеваний второй половины жизни — не только является причиной большого числа а-traвматических переломов, но и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и другой коморбидной патологии, приводя к преждевременной смерти женщин старшего возраста [4]. Разработка основанных на доказательствах национальных клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению ОП явилась важным этапом в улучшении здоровья населения. Однако эффективность программы профилактики ОП и его осложнений в значительной степени определяется приверженностью целевых групп к выполнению рекомендаций специалистов [11, 16].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния приверженности к выполнению рекомендаций на темпы развития остеопенического синдрома и патологии внутренних органов у женщин в постменопаузе по данным двухлетнего наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное когортное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 404 женщины в постменопаузе в возрасте от 47 до 59 лет (табл. 1). Критерием включения служило наличие как минимум одного фактора риска ОП, помимо наступившей менопаузы [4, 9]. Наличие факторов риска вторичного ОП являлось критерием исключения.

Оценку минеральной плотности костей (МПК) дистального отдела предплечья проводили согласно рекомендациям ВОЗ с помощью рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «DTX 200». [4]. Динамику МПК оценивали по Т-критерию с учетом допустимой 5% ошибки между повторными исследованиями [13].

Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления, массы тела, роста, с последующим вычислением индекса массы тела, окружность талии измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком.

Диагностика артериальной гипертензии (АГ) и стабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводилась на основе национальных рекомендаций [1, 2, 7]. С целью диагностики нарушений углеводного обмена проводили пероральный двухчасовой глюкозотолерантный тест (ТТГ) с нагрузкой 75 г глюкозы согласно рекомендациям ВОЗ 1999 г. [17].

Остеоартроз (ОА) коленных и/или тазобедренных суставов диагностировали согласно критериям Американской ревматологической ассоциации при наличии клинических и рентгенологических признаков достоверного ОА [3].

Каждой пациентке была предложена индивидуальная программа, разработанная на основе национальных рекомендаций по профилактике и лечению остеопороза [4].

Приверженность выполнению рекомендаций оценивали с помощью специально разработанной для целей данного исследования анкеты, включавшей вопросы о двигательной активности, характере питания, приеме препаратов кальция, витамина D, антирезорбтивных средств и терапии коморбидных заболеваний.

Статистическую обработку проводили с помощью статистических пакетов «Statistica for Windows 5.0» и «Epicalc 2000, v.1.02». После проверки характера распределения для оценки значимости различий использованы критерии Вилкоксона и Краскала—Уоллиса. Данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Значимость различий частот в группах

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей
за два года наблюдения (Ме, 25 и 75 перцентили)

Показатели		Группа 1 (276 чел.)	Группа 2 (128 чел.)	P
Возраст, годы	Исходно	56 (53—58)	55 (51,5—58)	0,139
	2 года	57 (55—60)	57 (54—59)	0,145
	p	<0,001	<0,001	—
Масса тела, кг	Исходно	73,0 (64,8—82,8)	68,0 (62,0—75,0)	<0,001
	2 года	73,7 (65,0—83,0)	67,7 (62,5—76,0)	<0,001
	p	0,168	0,107	—
Рост, см	Исходно	159,0 (156,0—164,0)	160,0 (155,5—164,0)	0,517
	2 года	159,0 (156,0—163,0)	159,5 (155,0—164,0)	0,710
	p	<0,001	<0,001	—
ИМТ, кг/м ²	Исходно	28,50 (25,70—32,05)	26,54 (24,13—29,21)	<0,001
	2 года	28,60 (25,71—32,46)	26,94 (24,23—29,75)	<0,001
	p	0,005	0,005	—
ОТ, см	Исходно	90,0 (82,5—98,0)	85,0 (79,0—92,0)	<0,001
	2 года	91,0 (83,0—100,0)	86,0 (79,5—92,0)	<0,001
	p	0,005	0,027	—
ОБ, см	Исходно	107,0 (103,0—114,0)	106,0 (100,0—110,0)	<0,001
	2 года	108,0 (102,0—114,0)	104,0 (100,0—109,0)	<0,001
	p	0,048	0,064	—
ОТ/ОБ	Исходно	0,83 (0,78—0,87)	0,82 (0,77—0,85)	0,007
	2 года	0,84 (0,80—0,89)	0,83 (0,78—0,87)	0,035
	p	<0,001	<0,001	—

Таблица 2

Динамика частоты выявления сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена за 2 года наблюдения (Ме, 25 и 75 перцентили)

Изучаемые события		Группа 1 (276 чел.)	Группа 2 (128 чел.)	χ^2	p
АГ	Исходно	221 (80,1%)	73 (57,0%)	22,282	<0,001
	2 года	238 (86,2%)	87 (68,0%)	17,399	<0,001
	p	0,069	0,093	—	—
ИБС	Исходно	52 (18,8%)	16 (12,5%)	2,079	0,149
	2 года	86 (31,2%)	26 (20,3%)	4,608	0,032
	p	0,001	0,129	—	—
ХСН	Исходно	128 (46,4%)	46 (35,9%)	3,472	0,062
	2 года	159 (57,6%)	57 (44,5%)	5,497	0,019
	p	0,011	0,202	—	—
Сосудистые катастрофы (ИМ+ОНМК)	Исходно	18 (6,5%)	4 (3,1%)	1,355	0,244
	2 года	18 (6,5%)	6 (4,7%)	0,244	0,617
	p	0,863	0,747	—	—
Нарушения углеводного обмена	Исходно	89 (32,2%)	25 (19,5%)	6,366	0,012
	2 года	99 (35,9%)	26 (20,3%)	9,190	0,002
	p	0,419	1,000	—	—
Инвалидность	Исходно	24 (8,7%)	6 (4,7%)	1,502	0,220
	2 года	24 (8,7%)	14 (10,9%)	0,286	0,593
	p	0,880	0,103	—	—

Таблица 3

Динамика частоты выявления патологии опорно-двигательного аппарата за 2 года наблюдения (Ме, 25 и 75 перцентили)

Показатели		Группа 1 (276 чел.)	Группа 2 (128 чел.)	χ^2	p
Остеопенический синдром	Исходно	79 (28,6%)	75 (58,6%)	32,040	<0,001
	2 года	90 (32,6%)	60 (46,9%)	14,607	<0,001
	p	0,356	0,450	—	—
Доля женщин с быстрой потерей МПК		149 (73,1%)	52 (40,6%)	6,986	0,017
Переломы всех локализаций	Исходно	73 (26,4%)	38 (29,7%)	0,312	0,576
	2 года	87 (31,5%)	44 (34,4%)	0,208	0,649
	p	0,223	0,503	—	—
Переломы ДОП	Исходно	27 (9,8%)	17 (13,3%)	0,772	0,380
	2 года	33 (12,0%)	19 (14,8%)	0,518	0,418
	p	0,494	0,857	—	—
ОА суставов нижних конечностей	Исходно	197 (71,3%)	85 (66,4%)	0,803	0,370
	2 года	227 (82,2%)	96 (75,0%)	2,403	0,119
	p	0,003	0,170	—	—

Таблица 4

Влияние приверженности выполнения рекомендаций на вероятность развития патологии внутренних органов и стойкую утрату трудоспособности

Заболевание	ОШ	95% ДИ
АГ	0,34	0,20—0,56
ИБС	0,56	0,34—0,93
ХСН	0,59	0,39—0,90
ИМ + ОНМК	0,70	0,27—1,82
Нарушения углеводного обмена	0,46	0,28—0,75
ОА	0,65	0,39—1,07
Стойкая утрата трудоспособности	1,29	0,64—2,58

оценивали с помощью критерия χ^2 и отношения шансов (ОШ) с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ).

Проведение исследования одобрено этическим комитетом центральной городской клинической больницы № 6 г. Екатеринбурга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При включении в исследование 250 женщин (61,9%) имели нормальную МПК дистального отдела предплечья, у 120 пациенток (29,7%) выявлена остеопения и в 34 случаях (8,4%) — ОП. Через 2 года 246 женщин (60,9%) имели нормальную МПК, 122 (30,2%) — остеопению и 36 (8,9%) — остеопороз ($\chi^2 = 0,106$; $df = 2$; $p = 0,948$). Несмотря на то что в целом по группе показатели МПК значимо не различались, имелась общая тенденция к уменьшению МПК за 2 года наблюдения.

При анализе приверженности выполнению рекомендаций участницы исследования разделились на две группы. Первую составили 276 женщин (68,3%), не соблюдавших рекомендации, вторую — 128 человек (31,7%), которые увеличили свою физическую активность как минимум на 30 мин быстрой ходьбы в день, занимались рекомендованными упражнениями

не реже 5 дней в неделю, получали достаточное количество кальция и витамина D [4]. Кроме того, 12 женщин, у которых был диагностирован ОП, получали алендронат (фосамакс) 70 мг в неделю и 16 человек — кальцитонин лосося (миакальцик-спрей) по 200 МЕ в сутки в течение 12 месяцев и более. В то же время 90 женщин с остеопенией или неосложнённым ОП, страдавших от тяжёлых проявлений климактерического синдрома, получали фемостон 1/5 (эстрадиол 1 мг и дидрогестерон 5 мг) в непрерывном режиме на протяжении от 6 до 18 месяцев.

За два года наблюдения отмечено значимое снижение роста, увеличение массы тела, ИМТ, ОТ и соотношения ОТ/ОБ в обеих группах, однако пациентки первой группы имели существенно большие массу тела и ИМТ в начале и при завершении исследования (табл. 1).

Частота АГ среди всех участниц исследования превышала таковую в общей популяции и была исходно выше среди не склонных к выполнению рекомендаций врача (табл. 2). Исходно по частоте ИБС и ХСН различия между группами не были статистически значимы. По окончании выведения периода наблюдения отмечался значимый прирост частоты ИБС и ХСН в первой группе (табл. 2).

Различий по частоте сердечно-сосудистых катастроф, нарушений углеводного обмена и стойкой утраты трудоспособности за два года наблюдения получено не было.

Частота выявления остеопенического синдрома была выше среди пациенток, приверженных к выполнению рекомендаций по лечению. В то же время в первой группе значимо выросла доля лиц ($\chi^2 = 6,986$, $p = 0,017$), у которых МПК за время наблюдения снизилась (табл. 3).

Между группами не было различий по частоте перенесенных переломов всех локализаций. В течение 2 лет значимо увеличилась частота клинически манифестного ОА суставов нижних конечностей только в группе женщин, не приверженных к выполнению рекомендаций по профилактике ОП (табл. 3).

Достаточная приверженность выполнению рекомендаций по профилактике ОП сопровождалась значимым снижением вероятности развития АГ, ИБС, ХСН и нарушений углеводного обмена (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом имеющихся данных об ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и ОП основными задачами лечения ОП являются нормализация процесса костного ремоделирования, стабилизация МПК, улучшение качества кости и снижение частоты новых переломов [4, 10]. Первичная профилактика ОП должна проводиться у женщин с высоким риском ОП. Она включает в себя коррекцию массы тела, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя, активный образ жизни и выполнение физических упражнений [12], достаточное потребление кальция с пищей либо в виде фармакологических препаратов в сочетании с витамином D, применение заместительной гормональной терапии [4]. Стабилизация или увеличение МПК, определяемые с помощью костных рентгеновских денситометров не менее чем через год терапии, являются важным промежуточным критерием оценки эффективности терапии ОП и дополнительным стимулом для продолжения терапии ОП [4].

Недостаточная приверженность выполнению рекомендаций врача оказывает существенное влияние на результаты профилактики и лечения ОП в реальной медицинской практике [6, 18]. Для повышения приверженности кратковременной терапии необходимы консультирование, обеспечение пациентов письменной инструкцией по применению препарата и личные консультации по телефону [15]. В то же время для длительного, особенно многолетнего, лечения только комбинация нескольких, достаточно затратных технологий позволяет значительно повысить приверженность терапии. Для достижения такой цели требуются соблюдение таких условий, как информирование пациентов, более удобный режим приёма препарата, консультирование, печатные и автоматические напоминающие устройства, семейная и другие виды психотерапии, регулярный контроль по телефону и другие формы дополнительного наблюдения и внимания [15]. Сложность и недостаточная эффективность такого воздействия при хронических состояниях в реальной лечебной практике не позволяют в полной мере реализовать эффект хорошо обоснованных с позиций доказательной медицины вмешательств [16].

Адекватная коррекция нарушений минерального обмена в значительной мере осложняется недостаточной приверженностью пациенток выполнению рекомендаций врача. Возникновение дискуссии о недостаточной эффективности добавления кальция в профилактике переломов, связанных с ОП, в значительной степени обусловлено низкой приверженностью к приёму препаратов кальция [18]. В национальном исследовании здоровья и питания в США «NHANES III» после стратификации по полу, возрасту, происхождению и социально-экономическому положению показано, что потребление кальция в группах высокого риска переломов достаточно лишь у 40% нуждающихся [18]. Накопленные данные демонстрируют, что соблюдение режима лечения важно для получения оптимальных результатов терапии [11, 16, 18].

Особую сложность вызывает проблема первичной профилактики ОП, который до развития перелома не имеет клинических проявлений [4]. В нашем исследовании именно в группе с нормальной МПК была самая низкая приверженность и произошло снижение МПК, тогда как женщины с остеопенией и ОП оказались более мотивированными, что ещё раз подчёркивает важность и необходимость обсуждения с пациентом результатов любого обследования, в том числе и денситометрии [4].

ОП признан независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии — основной причины преждевременной смерти жителей России [5, 6, 10]. Снижение МПК ассоциировалось с риском развития инсульта в большей степени, чем повышение АД [18]. Относительный риск поражения сонных артерий у лиц с наиболее высокой костной массой значимо снижался и составил 0,51 (95% ДИ 0,31—0,83) [18]. Показано значимое увеличение частоты кардиоваскулярных событий и рака молочной железы у женщин моложе 65 лет, ранее перенесших переломы позвонков. После 65 лет риск любого кардиоваскулярного события у больных ОП был в 3,6 раза выше, чем среди лиц с сохранённой минеральной плотностью костей, вне зависимости от наличия переломов [18].

Общие механизмы формирования ССЗ и ОП продолжают изучаться. Показано, что накопление

внутриклеточного кальция стимулирует клеточную пролиферацию, ускоряет развитие структурно-функциональных изменений сосудистой стенки. Атеросклеротическое поражение эндотелия закономерно завершается образованием кальцификата, состоящего из тех же, что и нормальная кость, солей кальция и фосфата, связанных с гидроксипатитом. Обнаружена повышенная экспрессия костноформирующих факторов — коллагена, остеокальцина, остеопонтина — в атеросклеротической бляшке человека. В целом взаимодействие эндотелия и мезенхимальных клеток, приводящее к сосудистой кальцификации, сходно с клеточными взаимодействиями, лежащими в основе остеогенеза эмбриональной костной ткани [5, 10].

Получены данные об увеличении частоты ОП у перенесших инфаркт миокарда, что также может рассматриваться как доказательство тесной патогенетической взаимосвязи между ССЗ и ОП [10].

Развитие ОП и сердечно-сосудистых заболеваний также объединяет неадекватная хроническая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпат-адреналовой систем, а также эндотелина и вазопрессина. Повышение активности ангиотензин-превращающего фермента на поверхности мембран эндотелиоцитов приводит к снижению синтеза оксида азота и повышению тонуса гладкомышечных клеток. Последствиями такого дисбаланса являются усиление процессов сосудистого ремоделирования, воспалительных реакций в сосудистой стенке и облегчение разрыва бляшки с последующим тромбозом [10].

Наличие такой взаимосвязи требует более широкого информирования не только пациентов, но и врачей об особенностях течения сочетанной соматической патологии для разработки сбалансированных для реальной клинической практики рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для достижения клинически значимых результатов необходимо не только наличие рекомендаций по профилактике постменопаузального остеопороза, но и постоянное взаимодействие врача и пациентки для обеспечения приверженности выполнению рекомендаций. При выработке индивидуальных рекомендаций необходимо учитывать наличие сочетанной соматической патологии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают искреннюю благодарность кандидатам медицинских наук Н. В. Тагильцевой, О. Ю. Санниковой, врачам-терапевтам Е. И. Гавриловой, Е. В. Козулиной за самоотверженный труд и неоценимую помощь в консультировании, наблюдении и решении тактических вопросов ведения пациенток.

Особая благодарность региональному представительству фирмы «Новартис Фарма», предоставившему безвозмездно и безусловно рентгеновский денситометр «DTX 200», а также лично кандидату медицинских наук Л. И. Кузьминой.

SUMMARY

Aim: to assess compliance to osteoporosis (OP) prophylaxis recommendations and its influence on mineral bone density (BMD) and development of comorbid diseases in postmenopause.

Methods: prospective cohort study included 404 postmenopausal women aged from 47 to 59 with OP risk fac-

tors. BMD was assessed by distant forearm X-ray absorptiometry. Comorbid diseases were registered. Compliance to recommendations was assessed by questionnaire.

Results. Group 1 consisted of 276 non-compliant women. Group 2 (128 persons) changed their lifestyle and consumed recommended amount of daily calcium and vitamin D. Group 1 demonstrated significant increase of coronary heart disease, chronic heart failure and a fraction of persons in whom BMD decreased during 2 years of survey ($\chi^2 = 6.986$; $P=0.017$). Relative risk of arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure and glucose metabolism disorders significantly decreased in group 2.

Conclusion: constant co-operation between doctors and patients is necessary to keep the patient compliant and to obtain clinically relevant results in OP prophylaxis.

Key words: osteoporosis, prophylaxis, compliance.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004 (приложение): 8—18.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. 28.
3. Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Под ред. О.М. Лесняк. ГЭОТАР-МЕД, 2006. 176.
4. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 176 с.
5. Маличенко С.Б., Лазебник Л.Б. Особенности клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Возможности применения фемостона при терапии поздних заболеваний климактерия. Клиническая медицина, 2000; 7: 50—56.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002; 3: 4—8.
7. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Журнал Сердечная недостаточность, 2003; 4 (6): 276—297.
8. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004 (приложение). 20
9. Руководство по климактерию/ В.П. Сметник, В.И. Кулаков (ред.). — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 685.
10. Скрипникова И.А. Взаимосвязь генерализованного остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом у женщин постменопаузального периода. Остеопороз и остеопатии. 2001; 3: 27—33.
11. Сметник В.П., Новикова О.В. Приверженность женщин заместительной гормонотерапии. Проблемы репродукции 2002; 1: 58—61.
12. Augestad L.B., Schei B., Forsmo S., Langhammer A., Flanders W.D. Healthy postmenopausal women — physical activity and forearm bone mineral density: the Nord-Trøndelag health survey. J. Women Aging, 2006; 18(1): 21—40.
13. Bonnick S.L. Bone Densitometry in Clinical Practice. Humana Press. 2004. 411.
14. Devine A., Dhaliwal S.S., Dick I.M., Bollerslev J., Prince R.L. Physical activity and calcium consumption are important determinants of lower limb bone mass in older women. J Bone Miner Res. 2004;19(10):1634—9.
15. Haynes R.B., Yao X., Degani A., et al. Interventions for enhancing medication adherence. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006; Issue 2. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.
16. Halpern V., Grimes D.A., Lopez L., Gallo M.F. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006; Issue 2. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.
17. WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diab. Care 1999; 23(1): S4—S16.
18. Ma J., Johns R.A., Stafford R.S. Americans are not meeting current calcium recommendations. Am. J. Clin. Nutr. 2007;85(5):1361—6.