

АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ — ПРЕПАРАТ С МНОГОКОМПОНЕНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, НАПРАВЛЕННЫМ НА СНИЖЕНИЕ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПАДЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ж. Е. БЕЛАЯ, Н. В. СОСУНОВА, Л. Я. РОЖИНСКАЯ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (директор — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко)

Нет падений, нет перелома
E. Schacht



Переломы — одно из самых драматичных последствий возрастных изменений скелета человека. Только в США регистрируется более 1,5 миллиона переломов ежегодно, включая 280 000 переломов бедра и 500 000 переломов позвонков. [6]. Любой перелом значительно ухудшает качество жизни человека и становится существенной статьёй затрат здравоохранения. На сегодняшний день для профилактики переломов выбрана стратегия скрининга пациентов на остеопороз путём проведения остеоденситометрии и лечения больных с низкой минеральной плотностью кости (МПК) антирезорбтивными или другими антиостеопоротическими препаратами [6, 47, 53]. Однако при оценке факторов риска переломов падения оказались значительно более существенным фактором риска, чем диагностированный остеопороз [33, 34, 35], и по последним рекомендациям IOF (International Osteoporosis Foundation) профилактика падений стоит в одном ряду по значимости с профилактикой остеопороза [29].

Целью настоящего обзора стали представление биомеханических механизмов, увеличивающих риск переломов с возрастом, оценка факторов риска падений и современных путей профилактики падений.

Биомеханика возрастных переломов

С точки зрения механики, перелом — это своего рода структурное поражение кости, когда сила, приложенная к кости, превосходит возможности костной ткани противостоять воздействию [34, 35, 64]. При этом сила, приложенная

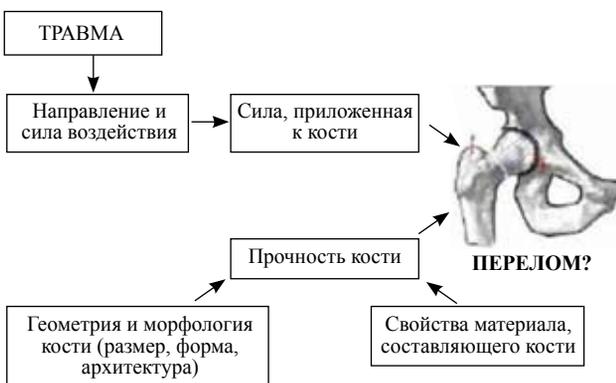


Рис. 1.

Биомеханика низкотравматичных переломов

[модифицировано из Bouxsein M.L.: Bone quality: where do we go from here? // Osteoporosis International, 2003. Vol.14 (suppl 5), pp. 118—127]

Низкотравматичный перелом возникает при несоответствии возможностей костной ткани (геометрии, размера, качества кости) силе воздействия на кость, развивающейся при падении.

к кости, зависит от высоты падения, направления падения (вперёд, назад, вбок), поверхности падения, количества мягких тканей, а также возможностей человека защитить себя при падении, в частности от способности вытянуть руку [64]. Способность кости противостоять нагрузке в свою очередь зависит от количества костной ткани, пространственного распределения костной массы и внутренних свойств материала, составляющего кость [10] (рис. 1 [10]). Важность соотношения между силой воздействия и способностью кости противостоять воздействию продемонстрирована в ряде исследований. Так в исследовании по низкотравматичным переломам были проанализированы характер падения у 130

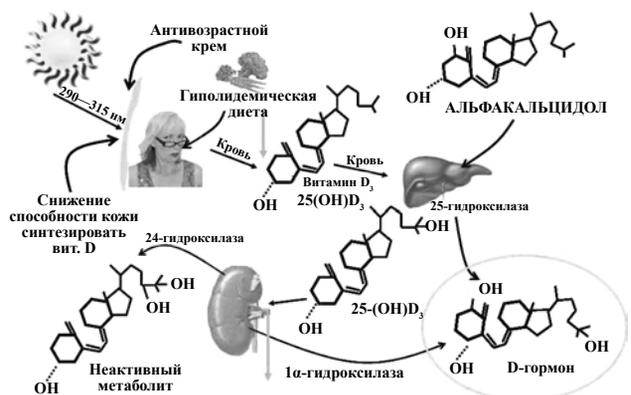


Рис. 2.
От витамина D к D-гормону

Биологической активностью обладает гидроксилированный в первом положении витамин D, или 1,25 (OH)₂D₃, или D-гормон. Неактивная форма витамина D образуется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей определённой длины волны (290—315 нм), кроме того, витамин D содержится в некоторых животных продуктах (яйца, печень, жирные молочные продукты). В печени происходит гидроксилирование витамина D в 25 положении с помощью фермента 25-гидроксилазы, и затем в почках витамин D гидроксилируется в 24 положении с образованием неактивного метаболита или в 1 положении с помощью фермента 1α-гидроксилазы, активность которого зависит от функции почек, с образованием активной формы витамина D, или D-гормона.

С возрастом способность кожи синтезировать витамин D снижается, кроме того, нередко изменяется стиль одежды в сторону более закрытых вещей, возникает необходимость соблюдать гипохолестеринемическую диету. Функция почек прогрессивно снижается, что затрудняет образование D-гормона естественным путём.

Альфакальцидол (Альфа D₃-ТЕВА) является непосредственным предшественником D-гормона. Превращение альфакальцидола в D-гормон происходит в печени под влиянием 25-гидроксилазы, что позволяет не зависеть от функции почек и активности 1α-гидроксилазы. Кроме того альфакальцидол способен превращаться в D-гормон в других органах и тканях, в частности в костной ткани, и, таким образом, оказывать своё влияние непосредственно в органах-мишенях.

Таблица 1

Факторы риска падений

Немодифицируемые	Потенциально модифицируемые
Женский пол Возраст >80 лет Падения в анамнезе, переломы в анамнезе Клиренс креатинина <65 мл/мин Снижение интеллекта	Слабость мышц Нарушение походки Нарушение равновесия Синкопальные состояния Нарушение зрения Низкий ИМТ, недостаточное питание, тяжёлые пищеварительные расстройства Дефицит витамина D Низкая физическая активность Чрезмерное употребление алкоголя, курение Депрессия, применение психотропных препаратов

женщин, перенёвших перелом бедра, 294 пациенток с переломом лучевой кости и 467 женщин, упавших без последствий. Падение вбок статистически значимо более чем в 4 раза увеличивало риск перелома бедра (отношение неравенства — 4,3), падение вперёд оказалось высоким фактором риска перелома лучевой кости, в то время как падение назад реже сопровождалось переломами [46]. В другом исследовании сравнивались пожилые люди, которые упали и сломали бедренную кость (n=72), и те, кому удалось упасть без переломов (n=77) [26]. На основании множественного логистического регрессионного анализа были выделены независимые факторы риска переломов: падение вбок, МПК шейки бедра, сила падения, снижение индекса массы тела (ИМТ). Наиболее существенным фактором риска переломов шейки бедра стало падение вбок — увеличивало риск перелома в 5,7 раза (95%ДИ [2,3—14], p<0,001) в то время как снижение МПК шейки бедра на 1 стандартное отклонение (SD) увеличивало риск перелома лишь в 2,7 раза (95%ДИ [1,6—4,6], p<0,001) [26]. Сходные результаты были обнаружены при анализе факторов риска переломов у 797 пациентов. Женщины, перенёвшие переломы, в 2,9 (95% ДИ 2,0—4,1) раза чаще имели диагноз остеопороза и в 4 (95% ДИ 2,7—5,9) раза чаще падали по сравнению с женщинами без переломов в анамнезе [27]. Ряд других исследований также определяет падения как наиболее существенный фактор риска переломов [21, 43, 61].

Факторы риска падений

Определяя падение как наиболее существенный фактор риска переломов среди пожилых пациентов, важно обсудить факторы риска самих падений. В целом падения чаще случаются в зимние месяцы, при низкой температуре [13]. Риск падения у женщин выше, чем у мужчин, что наибо-

лее вероятно обусловлено тем, что женщины чаще живут одни, чаще используют седативные, психотропные препараты [14]. Существенным фактором риска падений являются нервно-мышечные расстройства, такие как периферическая нейропатия, нарушение баланса, слабость в ногах [12, 36, 45 73]. Восьмилетнее проспективное исследование с участием 2928 женщин в постменопаузе позволило выявить наиболее значимые тесты для оценки риска развития переломов. Так, неспособность стоять на 1 ноге в течение 10 секунд увеличивает риск переломов в 9,11 раза (95%ДИ 1,98—42,0); а неспособность пройти более 100 метров, определяемая самим пациентом, увеличивает риск перелома лодыжки в 2,36 раза (1,10—5,08), бедра — в 11,57 раза (2,73—49,15), переломов позвонков — в 3,85 раза (1,45—10,22) [36]. К независимым факторам риска падений у пожилых пациентов также относится снижение клиренса креатинина меньше 65 мл/мин [20]. Кроме того, снижение содержания уровня витамина D в сыворотке крови (25 (ОН)D<40 нг/мл, по некоторым данным, <20 нг/мл) повышает риск падения, по-видимому, вследствие нервно-мышечных нарушений [25, 45]. Вышеперечисленные и другие факторы риска падений, выявленные в результате эпидемиологических исследований [1, 40], представлены в табл. 1.

Профилактика падений

Существует несколько исследований, показавших достоверное снижение частоты падений вследствие в первую очередь воздействия на модифицируемые факторы риска падений. К таковым относятся исследование по использованию водителя ритма у пациентов с синкопальными состояниями [37], PROFET (исследование по предотвращению переломов у пожилых), когда со всеми пожилыми людьми, ставшими жертвами падений и попавшими в клиники, проводилась индивидуальная работа с выяснением причин падений и соответствующим специфическим лечением [15], а также исследования, в которых пациентам были уменьшены дозы психотропных препаратов и были рекомендованы программы силовых физических упражнений и упражнений на баланс [11, 54, 62, 63, 74]. Программы физических тренировок (упражнения на сохранение равновесия, силовые упражнения, прогулки и тай-чи), то есть усилия, направленные на улучшение функциональных возможностей мышц, позволяют статистически значимо снизить риск падений и переломов у пожилых пациентов, не страдающих синкопальными состояниями [38, 52, 72].

Существуют ли медикаментозные методы воздействия на риск переломов? Назначение добавок холекальциферола, по данным современного метаанализа, имеет некоторый положительный эффект по снижению риска падений [31]. Всего было включено 9 рандомизированных контролируе-

Добавка витамина D или активные метаболиты витамина D?

Таблица 2

Витамин D (25(ОН)D)	Альфакальцидол, кальцитриол
Пищевая добавка (невозможно предсказать фармакокинетику) Эффективна только у пациентов с дефицитом витамина D (25(ОН)D<30 нмоль/л, или <12 нг/мл) При достаточном содержании витамина D в сыворотке крови не приводит к увеличению концентрации D-гормона Пациенты с дефицитом D-гормона (снижение активности 1 α -гидроксилазы) и/или дефицитом рецептора к D-гормону резистентны к терапии добавкой витамина D	Лекарство (предсказуемая фармакокинетика) Предшественник D-гормона (активируется в печени и костной ткани) Увеличивает содержание D-гормона в органах-мишенях как при дефиците витамина D, так и при нормальном содержании витамина D в сыворотке крови Дефицит D-гормона может быть устранён независимо от функции почек (независимо от активности 1 α -гидроксилазы) Эффективен при резистентности к витамину D, способен индуцировать синтез рецептора к D-гормону в органах-мишенях

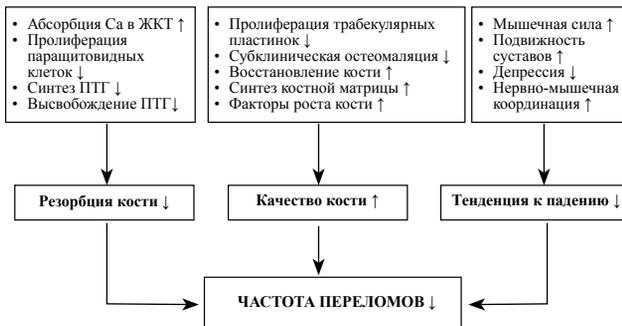


Рис. 3. Общие эффекты альфакальцидола на органы мишени

мых исследований: относительный риск падений у женщин в постменопаузе среди пациентов, получавших витамин D, составил 0,92 (95%ДИ 0,75—1,12), однако различия (χ^2 -тест) по сравнению с теми пациентами, которые не получали добавку витамина D, были недостоверными [31].

Физиологические основы использования активных метаболитов витамина D — альфакальцидола (Альфа D₃-Тева) и кальцитриола для предотвращения падений

Birge и Haddad ещё в середине 1970-х годов показали, что 25(OH)D₃ оказывает влияние на фосфатный метаболизм в мышцах диафрагмы крыс с дефицитом витамина D [2]. В результате последующих исследований рецептор к активной форме витамина D (1,25 дигидрохолекальциферол), или D-гормону, был обнаружен на клетках скелетной мускулатуры [3, 16]. На сегодняшний день описано 3 пути, по которым D-гормон оказывает влияние на скелетную мускулатуру: 1) на генетическом уровне — изменение транскрипции генов; 2) через короткие пути, без вовлечения синтеза ДНК; 3) через аллельные варианты рецептора к витамину D [2, 8, 22, 32]. На тканевом уровне это влияние реализуется через регуляцию метаболизма кальция и контроль мышечных сокращений и расслаблений [7, 8]. Старение связано со значимым уменьшением экспрессии рецептора к D-гормону в мышечной ткани [4]. Кроме того, в силу ряда причин с возрастом может уменьшаться концентрация D-гормона в сыворотке крови (рис. 2). Во-первых, с возрастом снижается способность кожи продуцировать витамин D под воздействием ультрафиолетовых лучей [28], у многих пациентов меняется характер питания в связи с назначением гипохолестеринемической диеты. Во-вторых, снижение функции почек, что чаще наблюдается у пожилых пациентов, сопровождается уменьшением активности 1 α -гидроксилазы — ключевого фермента в пути синтеза D-гормона [42, 68]. Назначение добавок витамина D эффективно для повышения уровня D гормона только при установленном дефиците витамина D и нормальной функции почек [39, 48]. Пожилые пациенты, получающие терапию глюкокортикоидами, больные со сниженной функцией почек, нефропатией, гипертензией, хроническими воспалительными заболеваниями и сахарным диабетом 1 типа с высокой вероятностью могут быть резистентными к терапии добавками витамина D [39, 56]. Альфакальцидол превращается в активную форму — кальцитриол в печени, а также в некоторых других тканях, в частности непосредственно в костной ткани [55] (см. рис. 2). Важно понимать



Рис. 4. Факторы, влияющие на способность кости противостоят нагрузке

[модифицировано из Bouxsein M.: Biomechanics of age-related fractures. In Marcus R., Feldman D., Kelsey J. (eds.) // Osteoporosis, second edition. Academic Press San Diego, pp. 509—534]

Современные возможности оценить состояние костной ткани складываются из информации, которую можно получить при рентгеновской остеоденситометрии — оценка минеральной плотности кости (МПК), активности костного метаболизма (определение маркеров костной резорбции и костеобразования), и анамнестических данных о переломах. Вместе с тем продолжают изучаться неинвазивные методы, такие как магнитно-резонансная томография и количественная компьютерная томография кости, позволяющие оценить пространственную организацию кости и её микроархитектуру. Эти факторы, без сомнения, играют существенную роль в способности костной ткани противостоят нагрузке. Вместе с тем минерализация матрикса, особенности коллагена и микроповреждения костной ткани с высокой вероятностью вносят вклад в суммарную прочность кости, однако неинвазивных методов оценки этих параметров на сегодняшний день не существует.

разницу в профилактическом назначении добавки витамина D пожилым пациентам с дефицитом витамина D и пациентам с фармакологической терапией остеопороза, независимо от уровня 25(OH)D в сыворотке крови [60].

Основные различия в возможностях терапевтического применения добавки витамина D и альфакальцидола представлены в табл. 2.

Влияние альфакальцидола и кальцитриола на факторы риска падений и состояние костной ткани у пожилых пациентов

Среди большого спектра препаратов, зарегистрированных для лечения остеопороза, альфакальцидол и кальцитриол — единственные кандидаты для фармакологического вмешательства с положительным влиянием на функцию мышечной ткани и риск падений (рис. 3). Прямая корреляция была найдена между уровнем D-гормона в сыворотке крови и мышечной силой, а также функциональными возможностями мышц [5, 19]. Лечение пациентов с остеопорозом альфакальцидом в дозе 1 мкг в течение 3—6 месяцев привело к относительному увеличению мышечных волокон типа А и некоторому уменьшению волокон типа В, что сочеталось с увеличением поперечного сечения волокон типа А [70]. Клинически время, которое требовалось пациентам, чтобы одеться, статистически значимо уменьшилось [70]. Кроме того, терапия альфакальцидом в течение 6 месяцев у пожилых женщин с дефицитом витамина D привела к статистически значимому увеличению мышечной силы (изометрической силы разгибания колена) и улучшению функциональных возможностей пациентов (расстояние, которое женщины могли

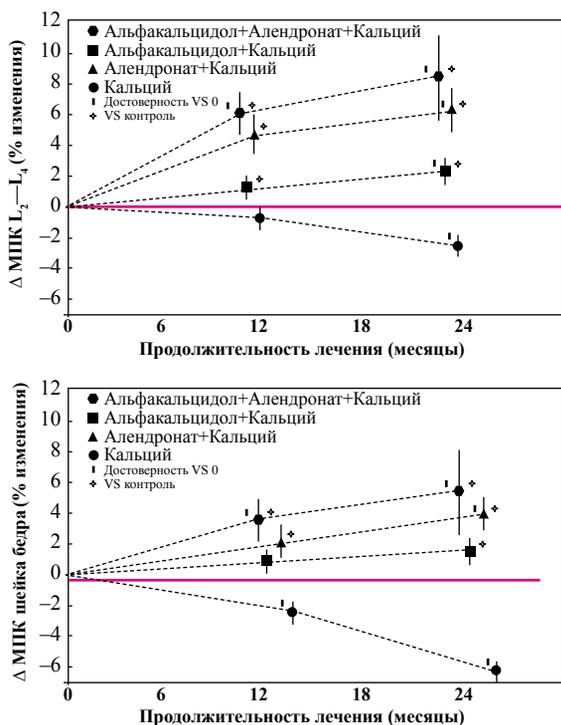


Рис. 5.

Эффекты комбинированной терапии альфакальцидолом и алендронатом на МПК позвонков и бедренной кости у женщин в постменопаузе

Данные [Ones K., Schacht E., Dukas L., Caglar N.: Effects of combined treatment with alendronate and alfacalcidol on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a two-years randomized multiarm controlled trial. // The Internet J endocrinology, 2007. Vol.4, published online]

Назначение альфакальцидола в дозе 0,5 мкг и алендроната 10 мг ежедневно позволило добиться лучшей прибавки МПК в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра по сравнению с монотерапией этими препаратами.

пройти за 2 минуты) [76]. Пациенты с остеопенией на фоне ревматоидного артрита и нормальным уровнем витамина D (49—59 нмоль/л), которые получали 1 мкг альфакальцидола ежедневно, показали статистически значимое увеличение мышечной силы (на 60%) по сравнению с увеличением мышечной силы лишь на 18% у таких же больных, получавших добавку витамина D в дозе 1000 МЕ ежедневно [69]. На основании вполне успешных пилотных исследований были проведены рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, доказавшие возможности альфакальцидола и кальцитриола предотвращать падения и переломы.

В проспективном исследовании 489 женщин с остеопенией в возрасте 65—77 лет с нормальным уровнем 25 (ОН) D₃ были рандомизированы на группу плацебо, группу, получавшую 0,5 мкг кальцитриола в сутки, группу пациентов, получавших заместительную гормональную терапию эстрогенами (ЗГТ) и группу комбинированного лечения кальцитриол+ЗГТ [23]. Общее количество падений в каждой группе было: 63% в группе плацебо; 56% в группе ЗГТ; 56% в группе комбинированного лечения и 48% среди пациентов, получавших кальцитриол; снижение количества падений в группе, получавшей D-гормон, было достоверно ниже по сравнению с контролем (p<0,001). Трёхлетняя частота случаев падения составила 0,43 в группе плацебо, 0,39 в группе ЗГТ, 0,35 при комбинированном лечении, 0,29 в группе

кальцитриола (p<0,001) [23]. Также в группах, получавших кальцитриол, было выявлено значимое снижение переломов, обусловленных падением, по сравнению с другими группами [24]. В швейцарское исследование продолжительностью 9 месяцев было включено 378 женщин и мужчин (средний возраст 75 лет), рандомизированных на группу плацебо и группу, получавшую 1 мкг альфакальцидола [17]. В группе, получавшей альфакальцидол, наблюдалось значимое уменьшение как количества упавших (p=0,04), так и количества падений (p=0,045) [17]. Даже клинически незначимое ухудшение функции почек приводит к снижению образования D-гормона. Снижение клиренса креатинина < 65 мл/мин ассоциируется со значимым уменьшением уровня D-гормона в сыворотке крови и четырёхкратным увеличением количества падений по сравнению с пациентами с нормальным уровнем креатинина [18]. Назначение альфакальцидола в дозе 1 мкг значимо и безопасно уменьшает высокий риск падений (-71%) у пожилых пациентов со сниженным клиренсом креатинина (<65 мл/мин) [18].

При сравнительном метаанализе (всего включено 14 исследований с общим количеством пациентов 21 268) было показано, что активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) статистически значимо больше уменьшают риск падений — 0,79 (95% ДИ 0,64—0,96) по сравнению с добавкой витамина D — 0,94 (95% ДИ 0,87—1,01) (p=0,049) [56].

Альфакальцидол значимо снижает риск внепозвоночных переломов как у пациентов с постменопаузальным и сенильным остеопорозом, так и при глюкокортикоидном остеопорозе [57]. Частота переломов бедра существенно снизилась у пациентов, перенёсших инсульт, уже через 6 месяцев лечения альфакальцидолом в дозе 1 мкг [66] и через 18 месяцев лечения пожилых пациентов с болезнью Паркинсона [65].

Кроме того, активные метаболиты витамина D эффективны для увеличения МПК и снижения позвоночных и внепозвоночных переломов, что было доказано при проведении метаанализа двумя независимыми исследовательскими группами: The osteoporosis methodology group (США) и The osteoporosis research advisory group (Канада) [51]. Терапевтические эффекты альфакальцидола для увеличения МПК, уменьшения риска переломов позвонков (относительный риск (ОР) 0,53 (95% ДИ 0,47—0,60)) и внепозвоночных переломов (ОР 0,34 (95% ДИ 0,16—0,71)) были доказаны другим независимым метаанализом [57].

Таким образом, эффективность альфакальцидола в предотвращении переломов доказана двумя независимыми мета-анализами, что определяет самый высокий уровень доказательности в медицине.

При этом степень снижения риска переломов позвонков для активных метаболитов витамина D сопоставима с возможностями бисфосфонатов или ралоксифена. Количество пациентов, которых нужно пролечить в течение 2 лет для предотвращения 1 перелома позвонка, не отличается при использовании активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) (n=94) от этого показателя для ризедроната (n=96); алендроната (n=72) или ралоксифена (n=99) [57, 67].

Наряду с хорошей эффективностью альфакальцидола (Альфа D₃-ТЕВА) для предотвращения падений и переломов у пациентов с постменопаузальным и сенильным остеопорозом, следует отметить, что препарат хорошо переносится. В постмаркетинговом исследовании среди 13 550 пациентов минимальные побочные эффекты встречались лишь в 1,1% случаев, включая 0,22% пациентов с гиперкальциемией без

камнеобразования в почках [50]. Для исключения гиперкальциемии необходимо проверять уровень кальция в сыворотке крови и моче перед назначением препарата и через 1—3—6 месяцев после начала терапии.

Роль качества костной ткани в предотвращении переломов

Способность костной ткани противостоять нагрузке (не ломаться) зависит от ряда факторов, в частности от количества костной ткани (костная масса), пространственной организации костной массы (форма и микроархитектура), внутренних свойств материала, составляющего кость (минерализация матрикса, микроповреждения, свойства коллагена), и костного ремоделирования, то есть баланса между костной резорбцией и костеобразованием [9] (рис. 4 [9]). МПК, измеренная ДХА, отражает часть компонентов прочности костной ткани (костную массу, уровень минерализации и частично размер), но не отражает трёхмерную организацию костной ткани, микроархитектуру и собственные свойства материала (качество коллагена, количество микроповреждений, минерализацию матрикса). Возможно, поэтому МПК, хотя и является важным предиктором риска переломов, уступает в своей значимости оценке риска падений. Действительно, более 80% низкотравматичных переломов случается у пациентов без остеопороза (Т-критерий > -2,5). Более того, до 75% переломов случается у пациентов с Т-критерием = -1,5 [71].

Альтернативные методы неинвазивной оценки костной геометрии, микроархитектуры и прочности костной ткани (микрокомпьютерная томография и магнитно-резонансная томография) в настоящее время исследуются в клинической практике и обещают быть более чувствительными и специфичными методами для оценки риска переломов [10, 41, 58, 77]. Однако оценить свойства материала, а именно качество коллагена, минерализацию костной ткани и микроповреждения, на сегодняшний день можно лишь инвазивными методами, в частности при проведении костной гистоморфометрии.

Измерения МПК, прочности кости на излом в различных отделах скелета, а также оценка качества костной ткани методом магнитно-резонансной томографии и гистоморфометрии были проведены у овариоэктомизированных крыс, получающих альфакальцидол, различные дозировки алендроната и комбинированную терапию. Животные, получавшие комбинированную терапию алендронатом и альфакальцидолом, значительно не отличались от контрольной группы (здоровых животных) по показателям МПК, прочности костей, качеству костной ткани, полученным при магнитно-резонансной томографии позвонков и различных отделов трубчатых костей, и, кроме того, были наиболее близки к здоровым животным при гистоморфометрическом исследовании, в то время как приём только алендроната приводил к значимо худшим результатам [30].

Эффективность комбинированной терапии исследовалась у 197 женщин в постменопаузе, которые были рандомизированы на группу 1 (n=46), получавшую 10 мг алендроната +0,5 мкг альфакальцидола +500 мг кальция ежедневно, группу 2 (n=68) — 0,5 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция, группу 3 (n=44) — 10 мг алендроната и 500 мг кальция и контрольную группу 4 (n=30), принимавшую 500 мг кальция [49]. Через 2 года лечения пациенты, получавшие комбинированную терапию альфакаль-

цидолом и алендронатом, имели статистически значимо лучшие показатели МПК в позвонках и проксимальном отделе бедра (рис. 5) [49] по сравнению с другими группами, и, кроме того, у пациентов этой группы не наблюдалось возрастания кальциурии [49]. Сходные результаты были получены в исследовании с участием 90 пациентов (43 мужчины, 47 женщин; средний возраст 66 лет), которые были рандомизированы на 3 группы: (1) 30 человек получали 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция ежедневно; (2) 30 человек принимали 70 мг алендроната 1 раз в неделю + 1000 МЕ добавки витамина D +1000 мг кальция ежедневно (3) 30 пациентов — 1 мкг альфакальцидола +500 мг кальция ежедневно +70 мг алендроната 1 раз в неделю [59]. Прирост МПК в позвонках и проксимальном отделе бедра был статистически значимо лучше у пациентов (3) группы по сравнению с двумя другими уже через год лечения, и положительная динамика сохранилась через 2 года наблюдения [59]. В этом же исследовании были получены другие интересные наблюдения: за 2 года пациенты (1) группы упали 9 раз и было зафиксировано 5 переломов, в группе традиционной терапии алендронатом и добавкой кальция и витамина D было зафиксировано 10 падений и 11 переломов, а в группе комбинированного лечения алендронатом и альфакальцидолом всего было 4 падения и только 2 перелома. Различия не были статистически значимыми из-за маленькой выборки пациентов, но делают актуальными дальнейшие исследования в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Падения — наиболее существенный фактор риска переломов, в том числе угрожающего жизни и инвалидизирующего перелома проксимального отдела бедра. Среди широкого спектра препаратов для лечения остеопороза ни одно лекарство, за исключением альфакальцидола и кальцитриола не продемонстрировало позитивного эффекта на снижение риска падений [78, 44]. Альфакальцидол (Альфа Д₃-ТЕВА) — уникальный препарат, который с высоким уровнем доказательности (результаты метаанализов) способствует предотвращению риска падений и риска переломов [56], благодаря положительному влиянию не только на костную ткань, но и на нервномышечную передачу. Альфакальцидол эффективен для предотвращения падений и переломов при постменопаузальном и сенильном остеопорозе, стероидном остеопорозе [57] и даже у пациентов с неврологическими нарушениями [66].

Многообещающими кажутся пилотные исследования по эффективности комбинированной терапии бисфосфонатами и альфакальцидолом. Особенно интересны исследования на животных, показавшие, что при комбинированном лечении не только складываются положительные эффекты бисфосфонатов и альфакальцидола на МПК, но и значимо улучшается качество костной ткани, оценённое при магнитно-резонансной томографии и гистоморфометрии. Дальнейшие исследования комбинации альфакальцидола и бисфосфонатов обещают быть очень перспективными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic surgeons panel on falls prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons. // J. Am. Geriatr Soc, 2001, Vol.49, pp. 664—672
2. Birge SJ, Haddad JG.: 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism.// J. Clin Invest, 1975, Vol. 56, pp. 1100—1107

3. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F et al: Un situ detection of 1,25 dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue.// *Histochem*, 2001, Vol.33, pp. 19—24
4. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U et al: Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age.// *J. Bone Miner Res*, 2004, Vol. 19, pp. 265—269
5. Bishoff HA, Stahelin HB, Urscheler N et al: Muscle strength in the elderly: its relation to Vitamin D metabolites.// *Arch Phys Med Rehabil*, 1999, Vol. 80, pp. 54—58
6. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 2001;12:519—28
7. Boland R, de Boland AR, Marinissen MJ et al: Avian muscle cells as targets for the secosteroid hormone 1,25 dihydroxyvitamin D3.// *J Mol Cell Endocrinol*, 1995, Vol. 114, pp.1—8
8. Boland R.: Role of vitamin D in skeletal muscle function.// *Endocr Rev*, 1986, Vol.7, pp. 434—448
9. Boussein M.: Biomechanics of age-related fractures. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds.)// *Osteoporosis*, second edition. Academic Press San Diego, pp. 509—534
10. Boussein ML, Melton LJ, Rigs BL, et al.: Age- and sex-specific differences in the factor of risk for vertebral fracture: a population-based study using QCT.// *J. Bone Miner Res.*, 2006, Vol. 21, pp. 1475—1482
11. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM et al: Randomized controlled trial of a general practice programme of home based exercise to prevent falls in elderly women.// *British Medical J*, 1997, Vol.315, pp. 1065—1069
12. Campbell AJ, Robertson MC.: Implementation of multifactorial interventions for fall and fracture prevention.// *J. Age and Ageing*, 2006, Vol.35-S2, ii60-ii64
13. Campbell AJ, Spears GFS, Borrie MJ., Fitzgerald JL: Falls, elderly women and the cold.// *Gerontology*, 1988, Vol. 34, pp.205—208
14. Campbell AJ, Spears GFS, Borrie MJ.: Examination by logistic regression of the variables which increase the relative risk of elderly women falling compared to elderly men. [*J. Clin Epidemiol.*, 1990, Vol. 43, pp. 1415—1420
15. Close J, Ellis M, Hooper R et al: Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomized controlled trial.// *Lancet*, 1999, Vol. 353, pp. 93—97
16. Costa EM, Blau HM, Feldman D.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells.// *Endocrinology*, 1986, Vol. 119, pp. 2214—2220
17. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS et al: 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*, 2004, Vol. 52, pp. 230—236
18. Dukas L, Schacht E, Mazor Z, Stahelin HB.: treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 5ml/min.// *Osteoporosis International*, 2005, Vol. 16, pp. 198—203
19. Dukas L, Shacht E, Bischoff HA.: Better functional mobility in community dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to a daily calcium intake.// *J. Nutrition Health and Aging*, 2005, Vol.9, pp. 347—351
20. Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stahelin HB.: A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65ml/min.// *Osteoporosis International*, 2005, Vol.16, pp.332—338
21. Egan M, Jaglal S, Byrne K et al: Factors associated with a second hip fracture: a systematic review.// *J. Clinical Rehabilitation.*, 2007, Dec 5 epub ahead of print
22. Endo I, Inoue D, Mitsui T et al: Deletion of Vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors.// *J. Endocrinology*, 2003, Vol. 144, pp. 5138—5144
23. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS.: Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss.// *J. Clin Endocrinol Metab*, 2001, Vol. 86, pp. 3618—3628
24. Gallagher JC.: The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests.// *J. Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, Vol. 89—90, pp. 497—501
25. Gerdhem P, Ringsberg KAM et al: Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women.// *J. Osteoporosis International*, 2005, Vol.16, pp.1425—1431
26. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA et al: Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly.// *JAMA*, 1994, Vol. 271, pp. 128—123
27. Helden S, Geel AC, Geusens PP et al: Bone and fall-related fracture risks in women and men with a recent clinical fracture.// *J. Bone Joint Surg Am.*, 2008, Vol.90, pp.241—248
28. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J.: Age, vitamin D, and solar ultraviolet (letter).// *J. Lancet*, 1989, Vol. 2, pp. 1104—1105
29. IOF World Osteoporosis Days, Bangkok, Thailand, 2008, December 3—7
30. Ito M, Azuma Y, Takagli H et al: Curative effects of combined treatment with alendronate and 1 α -Hydroxyvitamin D3 on bone loss by ovariectomy in aged rats.// *Jpn J. Pharmacol*, 2002, Vol. 89, pp. 255—266
31. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D.: The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis// *Q J Med*, 2007, Vol.100, pp. 185—192
32. Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HHJ.: Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people.// *Am J Clin Nutr*, 2002, Vol. 75, pp. 611—615
33. Jarvinen TLN, Sievanen H, Khan KM et al: Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls.// *British Medical J.*, 2008, Vol.336, pp. 124—126
34. Kannus P, Niemi S, Parkkari et al. Why is the age-standardized incidence of low-trauma fractures rising in many elderly populations? *J Bone Miner Res* 2002, Vol. 17, pp.1363—1367
35. Kannus P, Sievanen H, Palvanen M et al. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 2005, Vol. 366 pp.1885—1893
36. Karkkainen M, Rikkonen T, Kroger H et al: Association between functional capacity tests and fractures: an eight-year prospective population-based cohort study.// *Osteoporosis International*, 2008, published ahead of printing
37. Kenny RA, Richardson DA, Steen N et al: Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE).// *J. Am Coll Cardiol*, 2001, Vol. 38, pp. 1491—1496
38. Kita K, Hujino K, Nasu T et al: A simple protocol for preventing falls and fractures in elderly individuals with musculoskeletal disease.// *Osteoporosis Int*, 2007, Vol. 18, pp. 611—619
39. Lau KHW, Baylink DJ.: Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy vs active vitamin D analog (D-hormone) therapy // *Calcific Tissue International*, 1999, Vol. 65, pp. 307—310
40. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME.: Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis.// *J. Psychotropic drugs. J Am Geriatr Soc*, 1999, Vol.47, pp. 30—39
41. Link TM, Majumdar S.: Current diagnostic techniques in the evaluation of bone architecture.// *Current Osteoporosis report*, 2004, Vol.2, pp. 47—52

42. Lips P.: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implication.// *Endocr Rew*, 2001, Vol.22, pp. 477—501
43. Masoni A, Morosano M, Tomat MF et al: Association between hip fractures and risk factors for osteoporosis. Multivariate analysis.// *Medicina (B Aires)*, 2007, Vol. 67, pp. 423—428
44. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al: Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women.// *New England J Medicine*, 2001, Vol. 344, pp. 333—340
45. Nakamura K, Oshiki R, Hatakeyama K et al: Vitamin D status, postural sway, and the incidence of falls in elderly community-dwelling Japanese women.// *Arch Osteoporosis*, 2006, Vol.1, pp. 21—27
46. Nevitt MC, Cummings SR.: Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures.// *J. Am Geriatr Soc*, 1993, Vol.41, pp.1226—1234
47. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785—95
48. Nordin BEC, Need AG, Morris HA, Horowitz M.: The special role of «hormonal» forms of vitamin D in the treatment of osteoporosis.// *Calcific Tissue International*, 1999, Vol. 65, pp. 307—310
49. Ones K, Schacht E, Dukas L, Caglar N.: Effects of combined treatment with alendronate and alfacalcidol on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a two-years randomized multiarm controlled trial.// *The Internet J endocrinology*, 2007, Vol.4, published online
50. Orimo H.: Clinical application of 1 α (OH)D3 in Japan.// *Aktuel Rheumatol*, 1994, Vol. 19 (suppl), pp. 27-
51. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B et al: The osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women.// *J. Endocrin Review*, 2002, Vol. 23, pp. 560—569
52. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P et al: Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review.// *J Bone and Mineral Research*, 2004, Vol. 19, pp. 1208—1214
53. Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006, Vol. 333 pp.1251—1256
54. Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, et al.: The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FISCIT trials. *JAMA*, 1995, Vol.273, pp.1341—1347
55. Richey F, Deroisy R, Lecart MP et al: D-hormone analog alfacalcidol: an update on its role in post-menopausal osteoporosis and rheumatoid arthritis.// *Aging Ckin Exp Res*, 2005, Vol. 17, pp. 133—142
56. Richey F, Dukas L, Schacht E.: Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis.// *Calcific Tissue International*, 2008, epub ahead of print
57. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster J-Y.: Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate.// *Osteoporosis International*, 2004, Vol.15, pp.301—310
58. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al.: Population based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites.// *J. Bone Mineral Research*, 2004, Vol.19, pp.1945—1954
59. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozhnal A.: Superiority of a 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.// *Rheumatol Int.*, 2007, Vol. 27, pp. 425—434
60. Ringe JD, Schacht E.: Prevention and therapy of osteoporosis: the respective roles of plain vitamin D and alfacalcidol.// *Rheumatol Int*, 2004, Vol. 24, pp. 189—197].
61. Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C et al: Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women.// *JAMA*, 2007, Vol.298, pp. 2389—2398
62. Robertson MC, Delvin N, Gardner MM, Campbell AJ.: Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise programme to prevent falls. 1: Randomised controlled trial.// *British Medical J*, 2001, Vol.322, pp. 697—701
63. Robertson MC, Gardner MM, Delvin N et al: Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise programme to prevent falls. 2: Controlled trial in multiple centres.// *British Medical J.*, 2001, Vol. 322, pp. 701—704
64. Robinovitch SN, Inkster L, Maurer J, Warnick B. Strategies for avoiding hip impact during sideways falls. *J Bone Miner Res* 2003, Vol.18, pp. 1267—1273
65. Sato Y, Manabe S, Kuno H, Oizumi K.: Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1 α -hydroxyvitamin D3 in elderly patients with Parkinson's disease.// *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, Vol.66, pp.64—68
66. Sato Y, Maruoka H, Oizumi K.: Amelioration of hemiplegia-associated osteopenia more than 4 years after stroke by 1 α -hydroxyvitamin D3 and calcium supplementation.// *J. Stroke*, 1997, Vol. 28, pp. 736—739
67. Schacht E, Richey F, J-Y Reginster.: The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures.// *J. Musculoskelet Neuronal Interact*, 2005, Vol. 5, pp. 273—284
68. Schacht E.: Rationale for treatment of involuntal osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol. // *Calcific Tissue International*, 1999, Vol. 65, pp. 317—327
69. Sharla SH, Schacht E, Bawey S et al: Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis.// *Arthritis + Rheuma*, 2003, Vol. 23, pp. 268—274
70. Sorensen OH, Lund BI, Saltin B et al: Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1-alpha-hydroxycholecalciferol and calcium.// *J. Clinical Science*, 1979, Vol. 56, pp. 157—161
71. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2003 Vol 18, pp.1947—1954
72. Suzuki T, Kim H, Yoshida H, Ishizaki T.: Randomized controlled trial of exercise intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women.// *J. Bone Mineral Metabolism*, 2004, Vol. 22, pp. 602—611
73. Swift CC.: The role of medical assessment and intervention in the prevention of falls.// *J. Age and Ageing*, 2006, Vol.35-S2, ii65-ii68
74. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, et al.: A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community.// *New England J Medicine*, 1994, Vol. 331, pp.821—827
75. US Department of Health and Human Services Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, Rockville, MD, 2004
76. Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF et al: Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women.// *Aging Clin Exp Res*, 2000, Vol. 12, pp. 268—274
77. Wehrli FW, Saha PK, Gomberg BR, et al.: Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone.// *Top Magn Reson Imaging*, 2002, Vol. 13, pp. 335—355
78. Wong M.: Raloxifene does not affect neuromuscular-related risk factors for falling or the incidence of falls in postmenopausal women with osteoporosis.// *J. Am Geriatr Soc*, 2000, Vol. 48, S44