

2. Руководство по реабилитации больных с зависимостью от психоактивных веществ / под ред. Ю. В. Валентика, Н. А. Сироты. — М.: Литера-2000, 2002. — 256 с.
3. Алкоголизм: руководство для врачей / под ред. Н. Н. Иванца, М. А. Винниковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — С. 377–376.
4. Ерышев, О. Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О. Ф. Ерышев, Т. Г. Рыбакова, П. Д. Шабанов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002. — 192 с.
5. Сосин, И. К. Алкогольная тревога: монография / И. К. Сосин, Е. Ю. Гончарова, Ю. Ф. Чуев. — Харьков: Коллегиум, 2008. — 752 с.
6. Копытов, А. В. Аффективные нарушения при алкогольной зависимости / А. В. Копытов, И. А. Байкова // Актуальные вопросы психического здоровья: матер. науч.-практ. конф., 21 января 2005 г. — Гродно, 2005. — С. 74–76.
7. Дубинина, Л. А. Особенности реадaptации больных алкогольной зависимостью на этапе становления ремиссии / Л. А. Дубинина, И. Ю. Бакман // Матер. науч.-практ. конф. к 110-ю кафедры психиатрии и наркологии СПб-го ГМУ им. Академика И. П. Павлова, СПб., 10 декабря 2010 г. — СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2010. — С. 110.
8. Relaps: strategies of prevention and prediction / C Cummings [et al.] // In: W. R. Miller. The addictive behaviours. Oxford, Pergamon, 1980. — 342 p.
9. Clark, A. Working with grieving adults / A. Clark // Advances in Psychiatric Treatment. — 2004. — Vol. 10. — P. 164–170.
10. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями) / сост. Дж. Э. Купер; под ред. Дж. Э. Купера / Пер. с англ. Д. Полтавца — К.: Сфера, 2000. — 464 с.
11. Сквиря, И. М. Рецидивоопасные клинические состояния у лиц с алкогольной зависимостью при формировании компенсированной терапевтической ремиссии / И. М. Сквиря // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — Одеса, 2008. — № 2 (14). — С. 90–93.
12. Сквиря, И. М. Психологические рецидивоопасные клинические ситуации у лиц с алкогольной зависимостью на этапе становления терапевтической ремиссии / И. М. Сквиря // Проблемы здоровья и экологии. — Гомель, 2012. — № 1 (31). — С. 76–80.
13. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами / Приказ МЗ РБ 31 декабря 2010 № 1387: Учреждение-разработчик: ГУ «РНПЦ психического здоровья». — Минск: ИЧУП «Профессиональные издания», 2011. — 374 с.
14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

Поступила 31.01.2013

УДК 616.71-007.234-071-08:616-036.66

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ АЛЕНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

<sup>1</sup>Г. Н. Романов, <sup>2</sup>Н. Ф. Чернова, <sup>2</sup>Т. И. Москвичева

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Целью настоящего исследования было оценить долгосрочную эффективность применения генерических препаратов алендроновой кислоты у пациентов с остеопорозом по данным денситометрического исследования. Проведено лечение 62 пациенток в возрасте от 50 до 79 лет на протяжении не менее 12 месяцев. С помощью осевой рентгеновской денситометрии показано, что применение препаратов алендроновой кислоты является эффективным способом увеличения минеральной плотности костной ткани (МПК) в поясничном отделе позвоночника (+4,53 %), проксимальном отделе бедра (+2,83 %) и в шейке бедренной кости (+2,58 %). Возраст пациента значимо не оказывает влияние на степень увеличения МПК поясничного отдела позвоночника ( $F = 0,796$ ;  $p = 0,456$ ), однако в некоторой степени положительная динамика МПК определяется начальным уровнем минеральной плотности позвонков ( $F = 7,512$ ;  $p = 0,008$ ). 32,3 % ( $n = 20$ ) пациентов до включения в исследование в анамнезе перенесли низкотравматический перелом, однако это не повлияло на эффективность антиостеопоротического действия препаратов алендроновой кислоты.

**Ключевые слова:** остеопороз, бисфосфонаты, алендроновая кислота.

## EFFICACY OF GENERIC ALENDRONATE ACID IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

<sup>1</sup>G. N. Romanov, <sup>2</sup>N. F. Chernova, <sup>2</sup>T. I. Maskvichiova

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The purpose of this study was to evaluate the long-term effectiveness of generic alendronate acid preparations in patients with osteoporosis according to data on densitometric research. 62 female patients aged from 50 to 79 were treated for at least 12 months. By means of roentgen densitometry it was revealed that the intake of generic alendronate acid is an effective method to increase bone mineral density (BMD) in the lumbar spine (4.53 %), proximal femur (2.83 %) and femoral neck (2.58 %). The patients' age does not have a significant effect on the rate of the BMD increase in the lumbar spine ( $F = 0.796$ ;  $p = 0.456$ ), but the BMD positive dynamics is estimated by the basal level of the vertebral bone mineral density ( $F = 7.512$ ;  $p = 0.008$ ). Before the study 32.3 % ( $n = 20$ ) the patients had low-energy fractures but it did not influence the efficacy of the antiosteoporotic effect of alendronate acid preparations.

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonates, alendronate acid.

### **Введение**

Наиболее широко применяемой группой лекарственных средств для лечения остеопороза является бисфосфонаты. В основе механизма их действия лежит ингибирование ферментных систем остеокласта с его последующей апоптотической гибелью [1]. Наибольший клинический опыт применения накоплен в настоящее время в отношении азотсодержащего бисфосфоната — алендроновой кислоты, которая показала высокую эффективность в снижении риска вертебральных и невертебральных переломов у женщин в постменопаузе посредством увеличения минеральной плотности костной ткани (МПК) и снижения активности костной резорбции в сравнении с плацебо [2].

### **Цель исследования**

Оценить долгосрочную эффективность применения генерических препаратов алендроновой кислоты у пациентов с остеопорозом по данным денситометрического исследования.

### **Материал и методы**

Согласно разработанному дизайну, в исследование были включены пациентки старше 50 лет с естественной менопаузой, наступившей в возрасте не ранее 20 лет. Показанием к назначению антиостеопоротической терапии считалось наличие в анамнезе низкотравматического перелома типичной локализации (предплечье, проксимальный отдел бедра или позвонки) или инструментально верифицированный остеопороз по результатам осевой двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Количественная оценка МПК проведена по первым четырем поясничным позвонкам и проксимальному отделу бедра («LUNAR Prodigy» фирмы «GE», США, с программным обеспечением «CORE», v. 8.5). Исследование проводилось в рентгеновском отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (заведующий отделением А. Е. Филюстин). Диагноз «Остеопороз» выставлялся на основании расчета стандартного отклонения  $\leq -2,5$  от средних значений МПК популяции здоровых субъектов молодого возраста (Т-критерий), базы данных денситометра по максимально доступному количеству поясничных позвонков ( $L_1-L_4$ ), но не менее 2-х, а также по минимальному значению Т-критерия проксимального отдела бедра интактной (в случае протезирования) конечности [3]. Для динамической оценки изменений МПК применен Z-критерий, который соответствует количеству стандартных отклонений выше или ниже среднего значения МПК соответствующего возраста и пола выбранной референтной базы данных денситометра [4]. Критериями исключения пациентов являлось наличие у них в анамнезе травматических переломов в результате дорожно-транспортных происшествий и падений с высоты, а также имеющиеся очевидные противопоказания

для назначения пероральных лекарственных средств из группы бисфосфонатов. Назначение генерических препаратов алендроновой кислоты проводилось в дозе 70 мг 1 раз в неделю постоянно с обязательной рекомендацией приема 1000 мг кальция и 200–400 МЕ витамина Д в сутки. Потребление витамина Д и элементарного кальция с продуктами питания в рамках данного исследования не учитывалось. Денситометрическое исследование проводилось до назначения препаратов алендроновой кислоты и повторно в сроке не ранее чем через 12 месяцев с целью оценки динамики изменения МПК. Минимально значимым изменением МПК в динамике считалось превышение порога ошибки метода денситометрического измерения, равного 1,5 %. Конечной точкой оценки эффективности применения препаратов алендроновой кислоты являлось увеличение повторно измеренного МПК  $L_1-L_4$ , шейки бедренной кости (ШБК) и проксимального отдела бедра (ПОБ (total)), выраженное в процентах. Динамика прироста (%) для каждой зоны исследования рассчитывалась по формуле:

$$\% \text{ прироста} = \frac{(\text{МПК}_{\text{повт.}} \times 100 \%)}{\text{МПК}_{\text{нач.}}} - 100 \% \quad (1)$$

где  $\text{МПК}_{\text{повт.}}$  — результаты контрольного исследования МПК после лечения;

$\text{МПК}_{\text{нач.}}$  — результаты исследования МПК до начала лечения.

Для обработки данных применены методы статистического анализа сравнения средних, включающие тест Стьюдента и t-тест для зависимых выборок, многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а также ковариационный анализ с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Все полученные в процессе исследования данные имели характер нормального распределения (тест Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка;  $p > 0,05$ ). Результаты исследования в статье представлены в формате «среднее значение (стандартное отклонение)» либо с указанием доверительного интервала (95 % ДИ).

### **Результаты и обсуждение**

Согласно разработанному дизайну и критериям, в исследование включены 62 женщины в возрасте от 50 до 79 лет, проживающие в г. Гомеле и Гомельской области. Общая характеристика группы изучения представлена в таблице 1.

Перед назначением лекарственного средства всем пациенткам проведена осевая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_4$ ) и проксимального отдела обеих бедер. Наибольшей зоной интереса при исследовании является ШБК, которая характеризует степень потери прочности кости и позволяет прогнозировать риск возможного остеопоротического перелома ШБК в будущем. Средние значения Т-критерия в группе исследования представлены на рисунке 1.

Таблица 1 — Демографические показатели и клинико-anamнестические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристики	Группа исследования (n = 62)
Возраст на момент включения, лет	65,5 (8,7)
Возраст наступления менопаузы, лет	47,6 (5,6)
Пациенты с переломами в анамнезе, n (%)	20 (32,3)
Рост, см	156,5 (6,6)
Вес, кг	66,0 (13,4)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,9 (4,9)



Рисунок 1 — Средние значения Т-критерия ШБК и поясничного отдела позвоночника у пациентов на момент включения в исследование

В процессе денситометрического исследования выявлены более низкие значения Т-критерия в поясничном отделе позвоночника (-3,5), чем в области ШБК (-2,3). Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов уровень потери прочности костной ткани трабекулярного строения превышает уровень потери компактного вещества. Данная картина больше характерна для остеопороза, связанного с дефицитом эстрогенов, или постменопаузального остеопороза. Тем не менее часть женщин, включенных в исследование, имели в анамнезе заболевания, потенциально связанные с развитием вторичного остеопороза. При анкетировании пациенток выявлено, что 6 (9,7 %) из них страдали сахарным диабетом 2 типа, 7

(11,3 %) указывали на наличие язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и 5 (8,1 %) имели ревматоидный артрит. До назначения лечения алендроновой кислотой 36 (58,1 %) пациенток ранее принимали препараты кальция и витамин Д, однако значимых различий средних показателей МПК поясничного отдела позвоночника и ПОБ на момент включения выявлено не было ( $t = 0,89$ ;  $p = 0,375$  и  $t = 0,23$ ;  $p = 0,823$  соответственно). После назначенного лечения препаратами алендроновой кислоты в дозе 70 мг 1 раз в неделю проведено повторное денситометрическое исследование на одном и том же оборудовании через 12 месяцев. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 2.

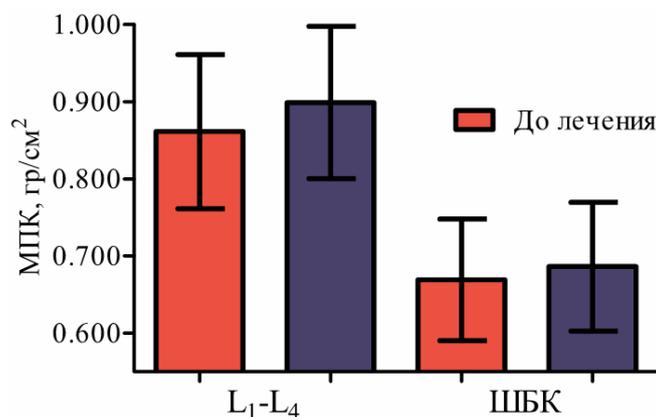


Рисунок 2 — Динамика абсолютных значений минеральной плотности костной ткани ШБК и поясничного отдела позвоночника на фоне лечения препаратами алендроновой кислоты

При проведении попарного сравнения средних значений зависимых выборок выявлено статистически значимое увеличение абсолютного значения МПК на фоне лечения в течение 12 месяцев в поясничном отделе позвоночника ( $t = 10,3$ ;  $p < 0,001$ ), в шейке бедренной кости ( $t = 4,7$ ;  $p < 0,001$ ) и в проксимальном отделе бедра ( $t = 4,4$ ;  $p < 0,001$ ).

В исследование были включены пациентки различного возраста, что может оказывать влияние на эффективность антиостеопоротической терапии. Одной из причин недостаточного эффекта лечения является низкий уровень комплаенса и приверженности в возрастной группе старше 70 лет. В проведенных ранее исследованиях было показано, что в возрасте старше 70 лет вероятность досрочного прекращения лечения составляет 1,14 (95 % ДИ

1,02–1,27) в сравнении с группой контроля [5]. С целью изучения влияния возраста на величину прироста МПК на фоне терапии алендроновой кислотой в рамках данного исследования все пациентки с остеопорозом были разделены на 3 возрастные группы. В 1-ю группу вошли женщины в возрасте от 50 до 60 лет ( $n = 20/32,3$  %), во 2-ю — от 60 до 70 лет ( $n = 18/29,0$  %) и 3-ю группу составили пациентки в возрасте 70 лет и старше ( $n = 24/38,7$  %). Показатели МПК в каждой из них имели характер нормального распределения. Для доказательства выдвинутой гипотезы применен метод ковариационного анализа, где в качестве переменной отклика оценивалась динамика прироста (%) МПК позвоночника в разных возрастных группах с учетом изначального (базального) уровня МПК  $L_1-L_4$  (таблица 2).

Таблица 2 — Оценка влияния возраста пациентов на динамику МПК  $L_1-L_4$  (%) с учетом исходного значения МПК до начала терапии

Источник	Сумма квадратов типа III	dF	Средний квадрат	F	p	$\omega^2$
Скорректированная модель	112,725 <sup>a</sup>	3	37,575	3,360	0,025	0,148
Intercept	172,668	1	172,668	15,442	0,000	0,210
МПК $L_1-L_4$ исходн.	84,001	1	84,001	7,512	0,008	0,115
Возрастные группы	17,802	2	8,901	0,796	0,456	0,027
Ошибка	648,549	58	11,182			
Всего	2031,307	62				
Скорректированный итог	761,274	61				

Примечание. <sup>a</sup> — R квадрат = 0,148 (скорректированный R квадрат = 0,104)

Согласно полученным результатам, назначение алендроновой кислоты пациентам с остеопорозом приводит к увеличению МПК поясничного отдела позвоночника независимо от возраста ( $F = 0,796$ ;  $p = 0,456$ ). В то же время начальный уровень МПК  $L_1-L_4$  оказывает статистически значимое влияние на конечный результат прироста ( $F = 7,512$ ;  $p = 0,008$ ), но эффект воздействия ковариаты не превышает 11,5 %.

В клинической практике денситометрическая оценка эффективности лечения определяется по динамике Z-критерия. В отличие от T-критерия,

который применяется исключительно для диагностики остеопороза, в основе расчета Z-критерия лежит сравнение результатов денситометрического исследования конкретного пациента со средними значениями МПК пациентов соответствующего возраста (сверстников). Таким образом, при изменении Z-критерия в динамике на фоне интервенции учитывается также изменение возраста пациента. В таблице 3 представлены результаты сравнительного анализа изменения Z-критерия по 5 зонам денситометрического исследования у пациентов на фоне лечения.

Таблица 3 — Показатели различий Z-критерия поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедра у пациентов с остеопорозом на фоне лечения препаратами алендроновой кислоты

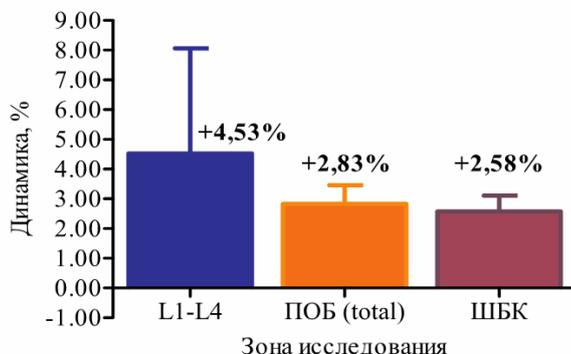
Показатель	Среднее значение различий	ДИ 95 % разности средних		Значимость различий, p
		-95 %	+95 %	
Z-критерий $L_1-L_4$	-0,35	-0,43	-0,27	< 0,001
Z-критерий правой ШБК	-0,22	-0,42	-0,02	0,036
Z-критерий левой ШБК	-0,27	-0,39	-0,14	< 0,001
Z-критерий ПЮБ справа	-0,21	-0,31	-0,11	< 0,001
Z-критерий ПЮБ слева	-0,20	-0,32	-0,08	0,002

Как видно из данных таблицы 3, во всех исследуемых зонах позвоночника и проксимально-

го отдела бедра получено значимое увеличение показателей Z-критерия с учетом достоверно-

го интервала. Таким образом, Z-критерий может применяться в клинической практике для оценки индивидуальной эффективности назначения препаратов алендроновой кислоты. Тем не менее основным показателем положительного эффекта антиостеопоротического лечения является дина-

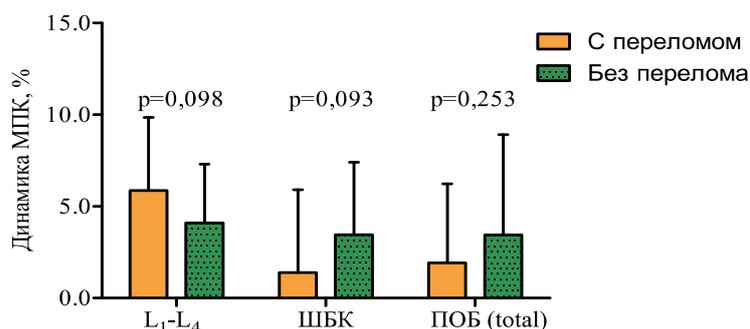
мическое увеличение МПК в процентном выражении от исходного значения. Очень важно учитывать динамику изменения МПК не только в поясничном отделе позвоночника, но и в ПОБ с обязательным акцентом на ШБК. Полученные результаты представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3 — Эффективность годового применения препаратов алендроновой кислоты у пациентов с остеопорозом по данным изменения показателей МПК в динамике**

Наибольший эффект увеличения МПК на фоне лечения достигнут в поясничном отделе позвоночника (95 % ДИ 3,63–5,42), где процессы костного метаболизма протекают наиболее активно. Однако сопротивляемость кости перелому во многом обусловлена прочностью компактного вещества. Согласно полученным данным, через 12 месяцев лечения препаратами алендроновой кислоты достигнуто увеличение МПК шейки бедренной кости (95 % ДИ 1,53–3,64) и ПОБ (95 % ДИ 1,55–4,10), которые представлены в основном компактным веществом. Полученные результаты можно считать статистически значимыми, так как нижний доверительный интервал процента

прироста МПК превышает допустимую ошибку денситометрического метода исследования. Основным критерием для назначения бисфосфонатов является инструментально верифицированный остеопороз. Зачастую этот диагноз выставляется поздно и пациент на момент назначения лекарственной терапии уже имеет в анамнезе низкотравматический перелом. В рамках данного научного проекта в группу исследования было включено 20 (32,3 %) пациентов, которые ранее перенесли перелом предплечья, позвонков или ПОБ. Результаты сравнительного анализа прироста МПК в различных отделах скелета в зависимости от наличия перелома в анамнезе представлены на рисунке 4.



**Рисунок 4 — Показатели динамики МПК (%) на фоне терапии алендроновой кислотой у пациентов с остеопорозом в зависимости от наличия переломов в анамнезе**

В результате проведенного статистического анализа данных установлено, что степень увеличения МПК у пациентов с переломами в анамнезе и без переломов значимо не различалась. Таким образом, назначение препаратов алендроновой кислоты одинаково эффективно

у пациентов, независимо от наличия переломов в анамнезе.

**Выводы**

1. Применение генерических препаратов алендроновой кислоты в течение 12 месяцев является эффективным способом увеличения МПК в

поясничном отделе позвоночника (+4,53 %), проксимальном отделе бедра (+2,83 %) и в шейке бедренной кости (+2,58 %).

2. Увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на фоне терапии алендроновой кислотой не зависит от возраста пациента ( $F = 0,796$ ;  $p = 0,456$ ), однако в некоторой степени определяется начальным уровнем МПК  $L_1-L_4$  ( $F = 7,512$ ;  $p = 0,008$ ).

3. Наличие у пациента с остеопорозом перелома в анамнезе не оказывает влияние на эффективность антиостеопоротического действия препаратов алендроновой кислоты.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Reszka, A. A. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action / A. A. Reszka, G. A. Rodan // *Mini Rev Med Chem.* — 2004. — Vol. 4. — P. 711–719.
2. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women / H. G. Bone [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1189–1199.
3. Kanis, J. A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk / J. A. Kanis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359, № 9321. — P. 1929–1936.
4. Levis, S. Bone densitometry: clinical considerations / S. Levis, R. Altman // *J. Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41, № 4. — P. 577–587.
5. Anti-osteoporotic therapy in Denmark — predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence / C. Hansen [et al.] // *Osteoporos Int.* — 2012. — [Epub ahead of print].

Поступила 01.02.2013

УДК:616.12-008.3-089.163:616089.5-036.12

### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПРЕМЕДИКАЦИИ

<sup>1</sup>В. В. Вершинин, <sup>1</sup>Н. И. Сергеенко, <sup>2</sup>И. А. Худяков

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельская городская клиническая больница № 3

В данной статье представлены результаты оценки показателей вариабельности сердечного ритма у 50 пациентов в предоперационном периоде с применением различных методов премедикации. Обнаружен разнонаправленный характер действия диазепам, включенного в премедикацию.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, премедикация.

### DYNAMICS OF HEART RATE VARIABILITY IN THE PREOPERATIVE PERIOD USING VARIOUS METHODS OF PREMEDICATION

<sup>1</sup>V. V. Vershinin, <sup>1</sup>N. I. Sergeyenko, <sup>2</sup>I. A. Hudyakov

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Municipal Clinical Hospital № 3

This article presents the results of assessment of heart rate variability in 50 patients in the preoperative period with the use of different methods of premedication. The study revealed the multidirectional nature of Diazepam included in the premedication.

Key words: heart rate variability, premedication.

#### Введение

С учетом современной концепции анестезии назначение премедикации считают обязательным. При ее проведении применяется определенная комбинация лекарственных средств для создания психоэмоционального покоя, нейровегетативной стабилизации, снижения реакции на внешние раздражители, уменьшения секреции желез, обеспечения оптимальных условий для проявления действия анестетиков, профилактики аллергических реакций [1, 2]. В связи с этим разработка объективных способов распознавания адекватной и неадекватной премедикации продолжает оставаться актуальной проблемой [3].

Стрессовое эмоциональное состояние пациента с вовлечением вегетативной нервной системы (ВНС), применение препаратов, пря-

мо или опосредованно влияющих на отделы ВНС, быстро меняющаяся функциональная активность ВНС — все это свидетельствует об актуальности изучения функциональной активности ВНС в анестезиологии и интенсивной терапии [4].

Важным аспектом в исследовании ВНС является выбор метода [5]. В настоящее время наиболее признанным методом определения вегетативного баланса и изучения взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС является математический анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) [6].

#### Цель исследования

Проведение сравнительного анализа показателей ВСР в предоперационном периоде с применением различных методов премедикации.