

Современные подходы к профилактике остеопоротических переломов

Остеопоротические переломы (ОП) остаются одной из самых актуальных медицинских проблем вследствие их существенного негативного влияния на уровень заболеваемости и смертности среди мировой популяции. Риск ОП повышается с годами у всех лиц возрастной группы старше 50 лет. Это обусловлено многими факторами, среди которых наиболее значимыми являются характерные для этого возраста снижение костной массы, структурные изменения и повышенная частота падений.

Переломы бедренной кости ведут к снижению ожидаемой средней продолжительности жизни на 12-15%. Проведенные в Украине исследования показали, что летальность среди указанной возрастной когорты пациентов в первые 6 мес после ОП проксимального отдела бедренной кости составляет 20%, примерно 50% больных не могут передвигаться без посторонней помощи, треть – теряет способность к самообслуживанию. Проблема распространности остеопороза приобретает особое значение из-за резкого увеличения в популяции пожилых лиц, в частности женщин в постменопаузальном периоде. В среднем у каждой женщины в возрасте ≥ 65 лет случается как минимум один перелом, при этом вероятность дальнейших переломов при наличии их в анамнезе резко возрастает. Суммарный риск ОП в возрастной группе 50 лет составляет 39,7% для женщин и 13,1% для мужчин.

На снижение качества костной ткани может влиять и нарушения обмена витамина D – его дефицит или недостаточность, что также повышает риск переломов. В соответствии с современными международными рекомендациями дефицит витамина D определяется при сывороточной концентрации $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл (50,0 нмоль/л), а его недостаточность диагностируется при уровне $25(\text{OH})\text{D} 21-29$ нг/мл (50,1-74,9 нмоль/л). Показатель $25(\text{OH})\text{D} > 30$ нг/мл (75,0 нмоль/л) принято считать нормой. Причиной нарушения обмена витамина D может быть его недостаточное поступление в организм вследствие гипоинсоляции и алиментарных нарушений. У женщин в постменопаузе снижается интенсивность синтеза кальцитриола – D-гормона, поскольку эстрогены регулируют активность 1α -гидроксилазы – фермента, с помощью которого 25-гидроксиголекальциферол ($25(\text{OH})\text{D}_3$, кальцидиол) превращается в почках в активную форму витамина D_3 -1,25-дигидроксиголекальциферол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кальцитриол). Уровень витамина D < 50 нмоль/л приводит к росту концентрации паратгормона (вторичному гиперпаратиреозу), что ассоциируется с повышенной скоростью ремоделирования кости. Причинами развития D-дефицитных состояний также могут быть соматические заболевания (патология почек, печеночная недостаточность, синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника), прием медикаментов (глюкокортикоидов, противосудорожных, противогрибковых средств), ожирение, наследственные заболевания, сопровождающиеся повышенным выведением фосфора, а также онкологическая патология.

Для профилактики остеопороза и связанных с ним переломов рекомендованы и широко применяются комбинированные препараты, содержащие кальций и витамин D. В последнее время появляется все больше данных о потенциально

неблагоприятном влиянии на здоровье монопрепаратов кальция, поэтому многие врачи неохотно их назначают. Кроме того, отсутствуют убедительные данные о положительном влиянии монотерапии кальцием (без добавок витамина D) на частоту переломов.

Метаанализ S. Voonen и соавт. (2007) 9 рандомизированных клинических исследований с участием более чем 53 тыс. пациентов показал, что монотерапия витамином D (без добавок кальция) существенно не влияет на риск переломов, в частности на вероятность перелома шейки бедра. Эта же работа продемонстрировала, что комбинированное применение кальция и витамина D на 25% снижает риск перелома шейки бедра и на 23% риск всех периферических переломов по сравнению с монотерапией витамином D.

В метаанализе исследований с высокими показателями комплаенса было установлено, что для предотвращения одного перелома шейки бедра необходимо назначить кальций и витамин D 45 большим, а для предотвращения любого периферического перелома – всего 27.

Еще один метаанализ, выполненный на меньшем количестве исследований, но включавшем большее количество пациентов (7 крупных исследований из США и Европы, в которых изучалась взаимосвязь между витамином D и переломами), не подтвердил наличия дозозависимого эффекта витамина D. Был сделан вывод, что витамин D, назначаемый в монотерапии в дозах 400-800 МЕ (10-20 мкг), не был эффективен в предотвращении переломов. В то же время комбинированная терапия витамином D и кальцием снижала частоту переломов бедренной кости (ПБК), вертебральных переломов и переломов в целом.

В обзоре Кокрановского сотрудничества, посвященном изучению влияния витамина D с сопутствующим назначением кальция или без него на риск возникновения переломов, было четко продемонстрировано, что монотерапия витамином D неэффективна в предотвращении ПБК (9 исследований, $n=24\,749$; относительный риск (ОР) 1,15), вертебральных переломов и переломов в целом (10 исследований, $n=25\,016$; ОР 1,01).

Необходимо помнить, что высокие дозы витамина D могут привести

Исследование

Chapuy et al., 1992
Chapuy et al., 2002
Dawson-Hughes et al., 1997
Porthouse et al., 2005
Salovaara et al., 2010
Grant et al., 2005
Harwood et al., 2004
Prentice et al., 2013

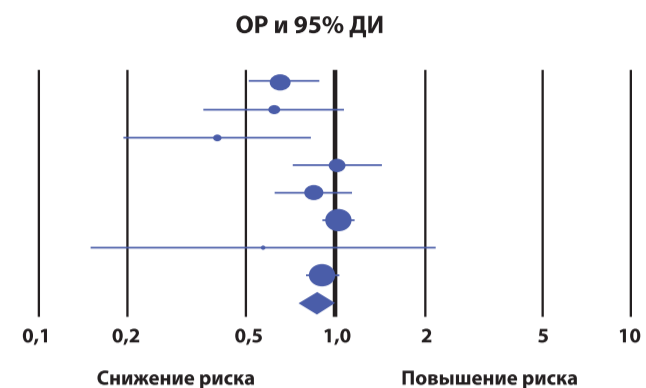


Рис. 1. Влияние приема кальция + витамин D vs плацебо на риск переломов: метаанализ 8 РКИ
Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Исследование

Chapuy et al., 1992
Chapuy et al., 2002
Dawson-Hughes et al., 1997
Porthouse et al., 2005
Salovaara et al., 2010
Prentice et al., 2013

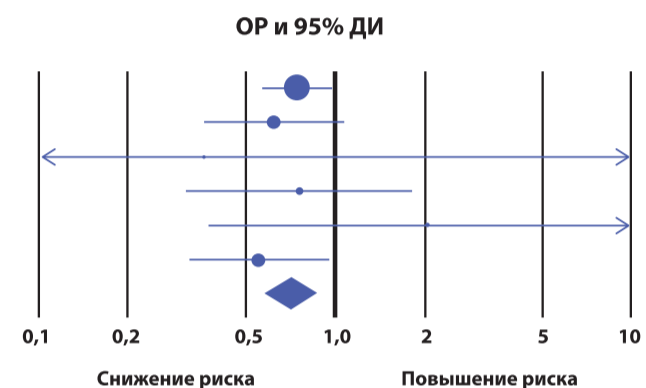


Рис. 2. Влияние приема кальция + витамин D vs плацебо на риск переломов бедренной кости: метаанализ 6 РКИ

к неблагоприятным эффектам. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включившем > 2 тыс. женщин в возрасте ≥ 70 лет с высоким риском переломов, назначение холекальциферола в дозе 500 000 МЕ 1 раз в год ассоциировалось с увеличением риска переломов на 26%, причем более высокая частота переломов наблюдалась в течение первых 3 мес после приема препарата.

Недавно в журнале Osteoporosis International был опубликован обновленный анализ, инициированный Национальным фондом остеопороза (NOF) и посвященный изучению роли приема кальция + витамин D для профилактики переломов (Weaver C. M. et al. Osteoporosis Int 2016; 27: 367-376). В метаанализ включили 8 РКИ, в которых оценивалось влияние приема кальция + витамин D vs плацебо на риск переломов; в 6 из этих РКИ отдельно указывалась частота ПБК (табл.). В целом у 30 970 пациентов был зарегистрирован 2231 перелом, в т. ч. 195 ПБК. Наблюдение длилось от 1 года до 7 лет. Дозы кальция составляли 500 мг/сут в 1 РКИ и 1000-1200 мг/сут в остальных исследованиях. В 6 РКИ витамин D назначался в дозе 800 МЕ/сут, в 2 исследованиях использовались дозы 400 и 700 МЕ/сут. Полученные результаты

показали, что прием кальция + витамин D статистически значимо снижает риск всех переломов на 15% (рис. 1) и ПБК на 30% (рис. 2). Многочисленные анализы чувствительности и анализы отдельных подгрупп пациентов полностью подтвердили эти данные. Авторы пришли к заключению, что применение комбинированных препаратов кальция и витамина D (в отличие от монотерапии витамином D) обладает высокой эффективностью в профилактике ОП.

Согласно классификации профессора В.В. Поворознюка кальцийсодержащие препараты классифицируются на три поколения.

К препаратам первого поколения относятся простые соли кальция: карбонат, хлорид, монофосфат, дифосфат, трифосфат, глицерофосфат, цитрат, глюконат, лактат. Содержание элементарного кальция в различных солях варьирует, наибольшее его количество содержится в карбонате и трифосфате кальция. Среди других простых солей кальция особого внимания заслуживает цитрат, который усваивается независимо от времени приема пищи и состояния желудочно-кишечного тракта.

Простые соли кальция недороги и общедоступны. Вместе с тем для полноценного усвоения их необходимо

Таблица. Основные результаты включенных в метаанализ РКИ, в которых оценивалось влияние приема кальция + витамин D vs плацебо на риск переломов

Исследование	Витамин D (МЕ/сут)	Кальций (мг/сут)	Количество всех переломов / общее количество пациентов			Количество переломов бедренной кости / общее количество пациентов		
			ОР (95% ДИ)	Лечение	Контроль	ОР (95% ДИ)	Лечение	Контроль
Chapuy et al., 1992	800	1200	0,74 (0,56-0,97)	80/1387	110/1403	0,74 (0,56-0,97)	21/1387	37/1403
Chapuy et al., 2002	800	1200	0,62 (0,36-1,07)	27/393	21/190	0,62 (0,36-1,07)	27/393	21/190
Dawson-Hughes et al., 1997	700	500	0,46 (0,23-0,90)	11/187	26/202	0,36 (0,01-8,77)	0/187	1/202
Porthouse et al., 2005	800	1000	1,01 (0,71-1,43)	58/1321	91/1993	0,75 (0,31-1,80)	8/1321	17/1993
Prentice et al., 2013	400	1000	0,90 (0,78-1,03)	405/7530б	458/7801б	0,55 (0,32-0,97)	19/7530	35/7406
Salovaara et al., 2010	800	1000	0,83 (0,61-1,12)	78/1586	94/1609	2,02 (0,37-11,02)	4/1586	2/1609
Grant et al., 2005	800	1000	1,02 (0,89-1,16)	387/2649	377/2643	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Harwood et al., 2004	800	1000	0,57 (0,15-2,19)	3/39	5/37	Нет данных	Нет данных	Нет данных

комбинировать с витамином D (из расчета не менее 400 МЕ/сут) или его активными метаболитами. Это послужило стимулом к разработке препаратов Са второго поколения – комплексов солей кальция (чаще всего карбоната) с витамином D. Результатом этого стали увеличение биодоступности кальция и повышение эффективности лечения. Однако применение данных лекарственных средств требует взвешенного подхода в отношении длительности приема. Общеизвестно, что жирорастворимые витамины, в том числе витамин D, при длительном приеме склонны накапливаться в организме. Чем больше содержание витамина D в препарате, тем выше риск кумуляции и развития гипervитаминоза. Поэтому в случае длительного приема таких средств необходим регулярный контроль уровня Са в крови и моче.

Наконец к препаратам Са третьего поколения относят комплексы кальция, витамина D и микроэлементов, дублирующих его кальцийсберегающие функции и положительно влияющих на метаболизм костной и хрящевой ткани (бор, цинк, медь, марганец и др.). Субклинический дефицит, обусловленный недостаточным потреблением с пищей или пониженным всасыванием этих микроэлементов, может стать причиной ухудшения нормального строения костной ткани. Медь, марганец и цинк относятся к кофакторам ферментов, участвующих в синтезе коллагена и гликозаминогликанов как составной части костного матрикса.

Цинк входит в состав более чем 300 ферментов, участвует в метаболизме углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кислот. Недостаточное его потребление может способствовать развитию анемии, вторичного иммунодефицита, пороков развития плода, а также повреждению печени. В комплексе с цистеином цинк участвует в формировании рецепторной связи межклеточного взаимодействия, особенно гормональной формы витамина D, эстрогенов, прогестерона. Цинкзависимой является активность других гормонов (инсулин, кортикотропин, соматотропин, гонадотропин). В костной ткани содержится примерно 30% всего содержащегося в организме цинка, и при недостаточном его поступлении с пищей или нарушении усвоения этот пул очень быстро расходуется.

Другой микроэлемент – медь входит в состав миелиновой оболочки, являясь кофактором лизилоксидазы, участвующей в образовании коллагена, пигментов кожи, окислительно-восстановительных ферментов, минерализации скелета, синтезе эритроцитов, метаболизме железа, стимуляции усвоения белков и углеводов, кислородном насыщении организма. Недостаток меди проявляется в дисфункции сердечно-сосудистой системы, формировании дисплазии соединительной ткани и развитии остеопороза.

Еще один не менее важный микроэлемент – марганец влияет на скорость роста, репродуктивную функцию, углеводный и липидный обмен, формирование прочности костной ткани, связок.

Бор – ключевой микроэлемент, регулирующий процессы остеогенеза посредством влияния на метаболизм витамина D, регуляцию активности паратиреоидного гормона, обмен кальция, фосфора и магния.

В целом, включение перечисленных микроэлементов в состав препарата позволяет значительно расширить сферу его применения.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Михаил Коринчук**

СПРАВКА 3У

Представителями третьего поколения препаратов Са на фармацевтическом рынке Украины являются Кальцецин Адванс и Кальцецин Сильвер (Bayer, Германия), которые содержат кальций в виде цитрата и карбоната, витамин D, магний, цинк, марганец, бор. Соли кальция, содержащиеся в препаратах семейства Кальцецина (цитрат и карбонат), относятся к группе солей с высоким содержанием элементарного кальция. Доказано, что у женщин в постменопаузальном периоде цитратная соль кальция через 3 мес на фоне приема витамина D, в отличие от карбонатной соли, достоверно снижает уровень маркеров резорбции костной ткани (дезоксипиридинолина – на 19%, N-телопептида – на 30%, С-телопептида – на 31%). Кроме того, кальция цитрат снижает риск образования конкрементов в мочевых путях, уменьшает гиперсекрецию паратиреоидного гормона и усваивается независимо от функционального состояния желудочно-кишечного тракта.

Результаты последних метаанализов и систематических обзоров убедительно доказывают эффективность применения комбинированных препаратов кальция и витамина D в профилактике ОП. Из линейки препаратов Кальцецин у пациентов в возрасте старше 50 лет с этой целью применяется Кальцецин Сильвер, 1 таблетка которого содержит кальция (в форме цитрата и карбоната) 500 мг, витамина D₃ (холекальциферол) 200 МЕ, магния 40 мг, цинка 7,5 мг, меди 1 мг, марганца 1,8 мг и бора 250 мкг. Помимо профилактики переломов Кальцецин Сильвер может использоваться для коррекции нарушений кальциевого обмена у женщин в постменопаузальном периоде как базисное средство для профилактики и лечения системного остеопороза антирезорбентами (например, бисфосфонатами), профилактики остеопороза на фоне терапии глюкокортикоидами, иммуносупрессантами, противосудорожными средствами, L-тироксинном, а также как составной элемент комплексного лечения пациентов с поражениями опорно-двигательного аппарата.

КАЛЬЦЕМИН® – СИЛА КАЛЬЦІЮ ТА МІНЕРАЛІВ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ВАШИХ КІСТОК.



Здорові кістки складаються на 70% з кальцію,
на 22% з колагену та на 8% з води*.

Кальцій надає кісткам міцності

Вітамін D₃ допомагає кальцію засвоюватися

Мінерали сприяють утворенню КОЛАГЕНУ



Реклама. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. Повна інформація наведена в інструкції для застосування. Реєстраційне посвідчення: Кальцецин Адванс №30, №60 UA/7110/01/01 від 19.10.2012, Кальцецин Сильвер №30, №60 UA/7138/01/01 від 19.10.2012, Висновок ДСЕС Цитра-Кальцецин №30, №60 №05.03.02-03/111255 від 13.11.2012. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б. L.UK.MKT.CC.08.2016.0079

*Громова О.А., Торшин І.Ю., Лиманова О.А. Кальцій і його синергисти в підтримку структури зв'язуючої та костної тканини // Лечащий врач – 2014. – № 5. – С. 69-76.

