

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА С ПОМОЩЬЮ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ

Н.В.Торопцова, О.А.Никитинская, Л.И. Беневоленская

Центр профилактики остеопороза МЗ РФ Института ревматологии РАМН, Москва

Резюме

В течение года проведено изучение эффективности различных способов профилактики у женщин с остеопенией. 190 жен. в возрасте 50-70 лет (средний возраст - $60,6 \pm 5,0$) с остеопенией позвоночника и/или шейки бедренной кости в течение года получали различные виды профилактики: 1 группа (59 чел.) - Кальций D3 Никомед 2 табл/день, 2 группа (25 чел.) - Витрум® Остеомаг по 2 табл/день; 3-я группа (46 чел.) - карбонат кальция 2500 мг/день; 4-я группа (60 чел.) - контрольная, пациенткам давались рекомендации по питанию и физической нагрузке. Только 3,5% из 114 обследованных жен. имели нормальные показатели $25(\text{ОН})\text{D}$ в крови, а 23% обследованных - имели дефицит витамина D. Среднее потребление кальция с молочными продуктами составило 350 мг/сут. При изучении динамики МПКТ было получено достоверное повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 1,6% и 1% в группах жен. старше 60 лет, получавших Витрум® Остеомаг и Кальций D3 Никомед соответственно, тогда как у более молодых жен. таких различий не выявлено. В группе жен. старше 60 лет, получавших карбонат кальция, также отмечалось повышение МПКТ L1-L4 на 0,5%, однако различия были недостоверны. Переносимость Витрум® Остеомага и Кальция D3 Никомед была сопоставима с переносимостью карбоната кальция.

Ключевые слова: профилактика остеопороза, Витрум® Остеомаг, Кальций D3 Никомед, карбонат кальция

По мнению экспертов ВОЗ, остеопороз (ОП) сегодня - одно из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. Увеличение в последние годы продолжительности жизни человека в большинстве стран и связанный с этим быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к нарастанию частоты ОП, делая его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире.

Рано начатая активная профилактика, охватывающая значительную часть популяции, может существенно повлиять на распространенность, прогрессирование и исходы заболевания.

Чаще всего под профилактикой ОП понимают предупреждение переломов, которые ведут к преждевременной смерти либо утрате трудоспособности, ограничению самообслуживания и ухудшению качества жизни в целом. Поскольку главным фактором защиты от переломов является сохранная минеральная плотность костной ткани (МПКТ), профилактика ее потери служит основным механизмом снижения риска переломов. Профилактические мероприятия - недорогие и с низким уровнем побочных эффектов - должны стать приоритетом в области здравоохранения.

Профилактику потери костной массы следует проводить, используя два подхода: пропаганду здорового образа жизни и фармакологическое вмешательство (аналогично профилактике артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии). Изначально профилактика базируется на модификации факторов риска. Для предотвращения первичного ОП важно добиваться перехода на полноценное питание и изменений в образе жизни [1].

Клинические исследования демонстрируют положительный эффект назначения кальция на костную массу у пожилых людей. В основном был показан слабый антирезорбтивный эффект кальция с доказательством профилактики потери костной массы [6,18]. Эффект наиболее выражен в старческом возрасте, может иметь место в период менопаузы, но минимален в первые годы постменопаузы, когда дефицит эстрогенов приводит к значительной потере кости. Влияние приема кальция на частоту переломов по сравнению с плацебо у лиц пожилого возраста изучалось в нескольких рандомизированных исследованиях [7,15,16]. Проведенный анализ данных работ [10] показал, что препараты кальция снижают риск развития переломов примерно на 10%.

Потеря костной ткани у старых людей нередко связана с вторичным гиперпаратиреозом, который частично может быть объяснен недостаточностью витамина D. Показано, что у взрослых снижение концентрации $25(\text{ОН})\text{D}$ ниже 30 нг/мл сопровождалось повышением уровня паратгормона (ПТГ) [8,21] и усилением костной резорбции [11, 19, 20]. Согласно данным ряда исследований целесообразно назначать витамин D пожилым людям, а также тем, у кого имеются заболевания, связанные с нарушением усвоения или метаболизма этого витамина [12, 13]. Сообщалось, в частности, что применение витамина D в дозе 400 МЕ в течение 3-х лет давало прирост МПКТ в шейке бедра на 2,3%. Пока неясно, влияет ли терапия витамином D на риск развития перелома, однако комбинация кальция с витамином D снижала риск внепозвоночных переломов на 15%, а переломов бедра - на 25% [7].

Для поддержания МПКТ имеют значение не только кальций и витамин D, но и другие минералы (магний, марганец, медь, цинк и др.) и витамины (C и K). Скелет служит резервуаром для минеральных веществ, а размеры этого запаса зависят от баланса между их поступлением и выделением. Так, магний и цинк принимают участие в про-

цессах кальцификации кости, образуя наиболее прочные связи с фосфатными группами. Кроме того, цинк принимает участие в продукции остеобластами коллагена I-го типа - основного элемента костного матрикса, он входит также в состав щелочной фосфатазы - фермента костного формирования. Медь участвует в формировании ковалентных и поперечных связей пептидных цепей в костном матриксе, а также в ферментативных реакциях организма, синтезе гемоглобина и эритроцитов. Марганец участвует в процессе энергообразования, метаболизме белков и жиров, построении костной ткани. И, наконец, бор повышает уровень активного метаболита витамина D (гидроксиколекальциферола) в крови, увеличивает реабсорбцию кальция и магния в почках. В течение последних лет были проведены экспериментальные, а также немногочисленные клинические работы по применению магния при ОП, продолжается обсуждение влияния добавок микроэлементов на улучшение результатов профилактики ОП солями кальция и витамина D [2, 17].

В течение года в Центре профилактики остеопороза МЗ РФ проведено изучение эффективности различных видов профилактики у женщин с остеопенией.

Материал и методы

Работа проводилась в рамках многоцентровой программы "Профилактика первичного постменопаузального остеопороза". Было отобрано 190 жен в возрасте 50-70 лет (средний возраст $60,6 \pm 5,0$ лет) с остеопенией позвоночника и/или шейки бедренной кости, которые наблюдались в течение года и получали различные виды профилактики: 1 группа (58 чел.) - получали Кальций D3 Никомед 2 табл/день, 2 группа (25 чел.) - в течение года получала Витрум® Остеомаг по 2 табл/день, одна таблетка которого содержит 600 мг карбоната кальция, 200 МЕ витамина D3, 40мг магния, 7,5мг цинка, 1мг меди, 1,8мг марганца, 250мкг бора; 3-я группа (44 чел.) - получала карбонат каль-

ция (CaCO_3) 2500 мг/день; 4-я группа (60 чел.) - контрольная, пациенткам этой группы давались рекомендации по питанию и физической нагрузке.

Все пациентки были обследованы клинически с заполнением стандартного опросника, опросника по питанию, им проводились биохимический анализ крови, денситометрия поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и проксимального отдела бедра на аппарате Hologic 4500 A, измерялся уровень витамина D в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода с использованием набора IDS OSTEIA. Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ "Статистика 6" для Windows с использованием приложения Biostat.

Результаты

Характеристика пациенток, вошедших в исследование, представлена в табл. 1, из которой следует, что больные всех 4 групп были сопоставимы по возрасту, росту, весу, индексу массы тела (ИМТ) и МПКТ трех областей измерения.

114 пациенткам было проведено изучение уровня $25(\text{OH})\text{vit D}$ в сыворотке крови. Только 3,5% женщин имели нормальные показатели витамина D ($>100\text{nmol/l}$), а у 23% обследованных был обнаружен дефицит витамина D ($<25\text{nmol/l}$). При анализе концентрации витамина D в зависимости от сезона взятия крови выявлено достоверно более низкие показатели в январе-апреле по сравнению с сентябрем-октябрем, что говорит о важности инсоляции для продукции витамина D (табл.2).

Среднее потребление кальция с молочными продуктами составило 350 мг/сут, при этом оно разнилось в зависимости от времени года (летом больше, чем зимой), а также в зависимости от религиозного календаря (во время православных постов потребление кальция с молочными продук-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК, ВОШЕДШИХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

	Кальций D3 n= 59	Остеомаг n=25	CaCO_3 n=46	Контроль n=60	p
Средний возраст, годы	60 ± 6	61 ± 6	60 ± 5	60 ± 6	НД
Длительность постменопаузы, годы	10 ± 6	11 ± 6	10 ± 5	11 ± 7	НД
Средний рост, см	159 ± 5	159 ± 5	160 ± 5	159 ± 5	НД
Средний вес, кг	71 ± 13	70 ± 14	69 ± 11	72 ± 12	НД
ИМТ, кг/м ²	28 ± 5	27 ± 5	27 ± 4	28 ± 5	НД
МПКТ (шейка бедра), г/см ²	$0,713 \pm 0,08$	$0,724 \pm 0,08$	$0,725 \pm 0,08$	$0,736 \pm 0,09$	НД
МПКТ (L1-L4), г/см ²	$0,828 \pm 0,04$	$0,826 \pm 0,04$	$0,836 \pm 0,06$	$0,840 \pm 0,06$	НД
МПКТ (общий), г/см ²	$0,882 \pm 0,09$	$0,898 \pm 0,08$	$0,885 \pm 0,07$	$0,896 \pm 0,09$	НД

Таблица 2

КОНЦЕНТРАЦИЯ ВИТАМИНА D В КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЗОНА ВЗЯТИЯ КРОВИ

Сезон	Количество обследованных n=114	$25(\text{OH})\text{D}$, nmol/l
Январь-апрель	86	$39,7 \pm 17,3^*$
Май-июнь	6	$48,5 \pm 35,6$
Сентябрь-ноябрь	22	$51,7 \pm 32,3^*$

*p=0,02

тами у части пациентов равнялось нулю). При анализе поступления кальция с немолочными продуктами также отмечено небольшое влияние сезона, в котором проводилось анкетирование, и в среднем женщины получали 460 мг/сут с данными продуктами.

Динамика МПКТ у наблюдаемых пациенток представлена в табл. 3. Только в одной группе были получены достоверные различия в динамике МПКТ в области поясничного отдела позвоночника - в первой, получавшей Кальций D3 Никомед: средние показатели МПКТ L1-L4 в начале исследования были $0,828 \pm 0,04$ г/см², через 12 мес. $0,836 \pm 0,05$ г/см², что оказалось достоверно выше, чем в начале исследования ($p < 0,05$).

При изучении динамики МПКТ у пациенток моложе

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МПКТ ЗА ГОД НАБЛЮДЕНИЯ

	МПКТ L1-L4, г/см ²		МПКТ шейки бедра, г/см ²		МПКТ общий, г/см ²	
	До лечения	Через 1 год	До лечения	Через 1 год	До лечения	Через 1 год
Кальций D3	0,828±0,04	0,836±0,05*	0,713±0,08	0,702±0,09	0,882±0,09	0,883±0,09
Остеомаг	0,826±0,04	0,831±0,04	0,724±0,08	0,716±0,09	0,898±0,08	0,897±0,09
CaCO ₃	0,836±0,06	0,844±0,05	0,725±0,08	0,718±0,05	0,885±0,07	0,882±0,1
Контроль	0,840±0,06	0,836±0,05	0,736±0,09	0,731±0,08	0,896±0,09	0,891±0,1

p<0,05

60 лет и старше 60 лет нами было обнаружено достоверное повышение через год наблюдения МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 1,6% и 1% в группах женщин старше 60 лет, получавших Витрум® Остеомаг и Кальций D3 Никомед соответственно, тогда как у более молодых женщин таких различий не выявлено. В группе женщин старше 60 лет, получавших карбонат кальция, также отмечалось повышение МПКТ L1-L4 на 0,5%, однако различия были недостоверны, как и снижение данного показателя в контрольной группе на 0,9%. Различий в показателях МПКТ в области шейки бедренной кости и общего показателя бедра в динамике получено не было ни в одной из групп наблюдения.

Показатели уровня кальция и фосфора в крови находились в пределах нормы и достоверно не изменялись через год как в группах, получавших лечение, так и контрольной группе.

Изучение нежелательных явлений (НЯ) позволило сделать вывод о достаточно хорошей переносимости комбинированных и монопрепаратов кальция, так как побочные реакции на лечение были сходны. В табл. 4 представлена частота данных НЯ, из которой видно, что они встречались достаточно редко и примерно в одинаковом проценте случаев во всех трех группах лечения (различия статистически недостоверны). Переносимость Витрум® Остеомага, Кальция D3 Никомед была сопоставима с переносимостью карбоната кальция. Отмена препарата Витрум® Остеомага потребовалась в одном случае вследствие развития аллергической сыпи; у получавших карбонат кальция препарат был отменен из-за развития выраженного запора у 2 пациенток, а в группе лиц, принимавших Кальций D3 Никомед отмены препарата не было. 3 пациентки отказались участ-

ствовать в исследовании по личным причинам. В контрольной группе нежелательные явления не оценивались, так как им не назначались таблетки плацебо. Однако в этой группе также зарегистрированы отказы от участия в исследовании и от дальнейшего наблюдения в 7 случаях (11%).

Обсуждение

Наиболее важные факторы сохранения кальция в скелете - это потребление кальция с пищей и выведение кальция с мочой. Хотя кальций содержится в продуктах питания и достаточное его поступление в организм должно быть обеспечено натуральными продуктами, на практике для многих людей это составляет большую трудность. Стремление придерживаться низкокалорийной и низкохолестериновой диеты приводит к ограниченному потреблению многих продуктов, являющихся источниками кальция. Для того чтобы обеспечить должный уровень потребления кальция, рекомендуется дополнительное назначение его препаратов [5].

Анализ потребления кальция с продуктами питания у женщин, вошедших в наше исследование, показал, что оно ниже, чем требуется женщинам в период постменопаузы. Кроме того, отмечался сниженный уровень витамина D в крови, причем у более чем 23% пациенток наблюдался его дефицит. Наши результаты согласуются с данными зарубежных исследователей, которые наблюдали пациентов в различных регионах мира и в различные периоды года и показали, что дефицит витамина D встречается в 6-90% случаев [3, 12].

После наступления менопаузы возрастает скорость резорбции костной ткани и, как следствие, уменьшается масса кости. В ряде исследований было показано, что добавки кальция не замедляют костных потерь у здоровых женщин в ранней постменопаузе, а назначение солей кальция через 6 и более лет после наступления менопаузы предотвращает потерю костной массы в позвоночнике при сравнении с контрольной группой [27, 46], что и было подтверждено в нашем исследовании.

Назначение препаратов кальция и витамина D привело к повышению МПКТ в поясничном отделе позвоночника, причем более выраженное - у женщин после 60 лет, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях [9, 14]. Однако наши данные противоречат результатам, полученным Л.Я. Рожинской с соав., что может быть объяснено небольшой выборкой женщин, за которыми велось наблюдение данными авторами [4]. Наши результаты не позволяют отметить преимущества Витрум® Остеомага над Кальцием D3 Никомед, так как полученные различия в МПКТ при сравнении этих групп статистически недостоверны. Возможно, это связано с небольшим количеством пациентов в данной группе или с меньшим содержанием магния в Витрум® Остеомаге по сравнению с дозами, использованными в других исследованиях [17]. Однако следует отметить, что эффективность комбинированных препаратов превышает действие монопрепарата карбоната кальция, который только стабилизирует МПКТ позвоночника.

Таблица 4

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА
КАЛЬЦИЯ D3 НИКОМЕД,
ВИТРУМ® ОСТЕОМАГА И КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ

	Кальций D3 n= 58	Остеомаг n= 25	Карбонат кальция n= 44
Аллергическая сыпь	-	1 (4%)	-
Гиперкальциурия	3 (5,2%)	2 (8%)	2 (4,5%)
Тошнота	2 (3,4%)	-	-
Запор	-	-	3 (6,8%)
Диарея	-	1 (4%)	-
Любые НЯ	5 (8,6%)	4 (16%)	5 (11,3%)
НЯ с выходом из исследования	-	1 (4%)	2 (4,5%)
Отказ от участия	1 (1,7%)	-	2 (4,5%)

Заклучение

Наше исследование позволило получить данные по потреблению кальция с продуктами питания, изучить статус витамина D у женщин в постменопаузе, сравнить различные виды вмешательств с целью профилактики ОП у женщин в постменопаузе с остеопенией.

Первым шагом к решению задачи профилактики ОП является нормализация кальциевого баланса с помощью

препаратов кальция. Приведенные данные относительно свойств комбинированного препарата Витрум® Остеомаг указывают на перспективность его использования для профилактики ОП. Применение препаратов, содержащих кальций и витамин D (Витрум® Остеомаг и Кальций D3 Никомед), у женщин в постменопаузе с остеопенией достоверно повышает МПКТ в поясничном отделе позвоночника, в отличие от монопрепарата кальция, который только стабилизирует МПКТ в условиях гиповитаминоза D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза. Консилиум, 2000, 2, 240-244.
2. Дедух Н.В., Бенгус Л.М., Басти А. Магний и костная ткань (Обзор литературы и собственные данные). Остеопороз и остеопатия, 2003, 1, 18-22.
3. Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы. Остеопороз и остеопатия, 1998, 3, 42-47.
4. Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Марова Е.И. и др. Применение кальция и витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе. Остеопороз и остеопатия, 2001, 1, 29-33.
5. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Профилактика остеопороза и переломов. В кн.: Рук. по остеопорозу (Ред. Л.И. Беневоленская), М., БИНОМ, 2003, 320-344.
6. Baksgaard L., Andersen K.P., Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women. Osteopor. Int., 1998, 8, 255-260.
7. Chapuy M.-C., Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. Brit. Med. J., 1994, 308, 1081-1082.
8. Chapuy M.-C., Preziosi P., Maamer M., et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteopor. Int., 1997, 7, 439-443.
9. Dowson-Hughes B., Dallal G.E., Kall E.A. et al. A Controlled Trial of the Effect of Calcium Supplementation on Bone Density in Postmenopausal Women. New Engl. J. Med., 1990, 323 (13), 878-883.
10. Eddy D.M., Johnston C.C., Cummings S.R., et al. Osteoporosis: a review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. Osteopor. Int., 1998, 8(suppl. 4), 16-21.
11. Krall E.A., Sahyoun N., Tannenbaum S., et al. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. N. Engl. J. Med., 1989, 321, 1777-1783.
12. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis related fractures. Eur. J. Clin. Invest., 1996, 26, 436-442.
13. Ooms M.E., Roos J.C., Bezemer P.D. et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, 80, 1052-1058.
14. Nieves J.W., Komar L., Cosman F., Lindsay R. Benefit of calcium to antiresorptive therapy. Am.J.Clin.Nutr., 1998, 67, 18-24.
15. Recker R.R., Henders S., Davies K.M. et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fracture in elderly women. J. Bone Miner. Res., 1996, 11, 1961-1966.
16. Reid I.R., Ames R.W., Evans M.C., et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am. J. Med., 1995, 98, 331-335.
17. Rude R.R. Magnesium deficiency: a possible risk factor for osteoporosis. In: Nutritional aspects of Osteoporosis. Eds. P. Burckhard, B. Dowson-Hughes, R. Heane. Acad. Press San Diego, San Francisco, New York, Boston, London. 2001, 263-271.
18. Scopacasa F., Norowitz M., Wishart J.M. et al. Calcium supplementation suppress bone resorption in early postmenopausal women. Calcif. Tissue Int., 1998, 62, 8-12.
19. Storm D., Eslin R., Porter E.S. et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 3817-3825.
20. Rossen C.J., Morrison A., Zhou H. et al. Elderly women in northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and calcitropic hormones. Bone Miner., 1994, 25, 83-92.
21. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I. et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N. Engl. J. Med., 1998, 338, 777-783.

Abstract

Поступила 5.09.04

N.V. Toroptsova, O.A. Nikitinskaya, L.I. Benevolenskaya
Primary osteoporosis prophylaxis with different calcium preparations

Objective. To assess efficacy of different modes of management in women with osteopenia.

Material and methods. 190 women with osteopenia of spine and/or femoral neck aged 50 to 70 years (mean 60,6±5 years) were followed up during a year. Different modes of prophylaxis were applied. 59 pts of group 1 received Calcium D3 Nicomed 2 tablets a day, 25 pts of group 2 - Vitrum Osteomag 2 tablets a day, 46 pts of group 3 - calcium carbonate 2500 mg/day, 60 pts of control group received recommendations about diet and physical activity.

Results. 3,5% from 114 pts examined had normal 25(OH)D blood level while 23% showed deficiency of vitamin D. Mean calcium consumption with milk products was 350 mg/day. Bone mineral density (BMD) significantly increased on 1,6-1% in pts older than 60 years receiving Vitrum Osteomag and Calcium D3 Nicomed respectively while younger pts did not show such changes. BMD in pts older than 60 years receiving calcium carbonate increased on 0,5% but this difference was not significant. Tolerability of all 3 drugs was comparable.

Key words: osteoporosis prophylaxis, Vitrum Osteomag, Calcium D3 Nicomed, Calcium carbonate