

Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
кафедра клинической
фармакологии
и пропедевтики
внутренних болезней

Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минерального комплекса Остеокеа с целью профилактики нарушений ремоделирования костной ткани

Е.В. Ших

Адрес для переписки: Евгения Валерьевна Ших, chih@mail.ru

Возрастные изменения абсорбции микронутриентов, экстрагенитальная патология, медикаментозная терапия, климактерический синдром могут провоцировать развитие нарушений ремоделирования костной ткани. Дополнительное употребление кальция в сочетании с витамином D и другими микроэлементами является безопасным способом профилактики остеопороза. Клинические исследования продемонстрировали эффективность витаминно-минерального комплекса Остеокеа, содержащего кальций, магний, цинк и витамин D₃, в коррекции нарушения ремоделирования костной ткани у беременных и женщин перименопаузального периода.

Ключевые слова: остеопороз, ремоделирование костной ткани, кальций, витамин D

Введение

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением строения кости. В результате того, что кости становятся более хрупкими, степень риска возникновения переломов возрастает. Зачастую потеря костной массы диагностируется только после случившегося осложнения – перелома позвоночника, шейки бедра или других отделов скелета.

По значимости проблем ранней диагностики, лечения и профи-

лактики остеопороз в настоящее время, по данным ВОЗ, занимает среди неинфекционных заболеваний четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета. По мнению ряда исследователей, это заболевание, особенно в развитых странах, приобрело характер «безмолвной эпидемии». Это связано с высокой распространенностью остеопороза, его многофакторной природой, частотой инвалидизации, а в ряде случаев и смертности в результате перелома шейки бедра.

Наиболее распространенными видами остеопороза являются постменопаузальный (климактерический) и сенильный (старческий), на долю которых приходится до 85% всех метаболических (связанных с нарушением обмена веществ в тканях) заболеваний скелета. Предполагают, что причинами развития остеопороза являются ослабление всасывания кальция в кишечнике, уменьшение образования из витамина D его активных метаболитов и усиление костной резорбции. В этой связи профилактика остеопороза, в том числе постменопаузального, должна быть направлена на сохранение минеральной плотности костной ткани. Этого можно добиться путем пропаганды здорового образа жизни и достаточного употребления кальция с пищей либо в виде фармакологических препаратов в сочетании с витамином D [1]. Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей в течение жизни, уменьшает риск возникновения переломов [2].

Физиологическая роль кальция в организме

Кальций составляет 1,9% от массы тела и необходим для ряда жизненно важных функций организма:



структурной (основной компонент костной ткани и дентина), нейромышечной (обеспечивает возбудимость, сокращение и расслабление мышц, в том числе сократительную способность миокарда), сигнальной (внутриклеточный вторичный мессенджер).

В среднем в пищеварительном тракте абсорбируется от 20 до 50% поступившего с пищей кальция. Всасывание кальция регулируется по принципу обратной связи: увеличивается при низком потреблении кальция и уменьшается при высоком потреблении. Кальций выводится из организма через кишечник. В почках за сутки фильтруется около 270 ммоль Ca^{2+} , однако 90% этого кальция реабсорбируется, поэтому в норме с мочой его выделяется мало.

В целом всасывание витаминов, макро- и микроэлементов в желудочно-кишечном тракте является одним из ключевых этапов ассимиляции и в значительной степени определяет их биодоступность. Полнота и эффективность всасывания во многом зависят от состояния пищеварительной функции, любые нарушения которой или временные сбои в работе приводят к снижению усвоения микронутриентов. Кроме того, абсорбция зависит от целого ряда факторов: от возраста (количество абсорбируемого кальция более высокое у детей по сравнению со взрослыми, у людей преклонного возраста способность абсорбировать кальций снижена); содержания витамина D (при дефиците витамина D абсорбция кальция снижается); физиологического состояния организма (у женщин в период беременности и лактации абсорбция кальция повышена). На всасывание кальция также оказывают влияние гормональный статус организма, концентрация фосфатов, щелочной фосфатазы, активность Mg^{2+} , Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазы, содержание кальций-связывающего белка, а при приеме в составе витаминно-минерального комплекса – и другие микронутриенты. У женщин старшего возраста изменения функционирования ор-

ганов и систем, участвующих во всасывании, распределении, метаболизме и выведении, приводят к уменьшению интенсивности всасывания микронутриентов. Снижение кислотности желудочного сока обуславливает уменьшение абсорбции катионов. Замедление моторики пищеварительного тракта удлинит время достижения максимальной концентрации в плазме крови, что в свою очередь приводит к снижению общего количества усвоившегося вещества. Снижение гастроинтестинального кровотока ухудшает абсорбцию микронутриентов, имеющих традиционно хорошие показатели биодоступности при пероральном приеме [3, 4].

У пациенток пожилого возраста также отмечается снижение ферментобразования, функции поджелудочной железы и печени. Изменения белкового обмена ухудшают транспорт и фиксацию в организме некоторых витаминов (С, В₁, В₂, В₆), а ограничение потребления жиров у людей, соблюдающих диету, неблагоприятно сказывается на поступлении жирорастворимых витаминов. Нарушение образования мицелл, отсутствие щелочной среды в просвете кишечника, нарушение метаболизма в энтероцитах и изменение лимфооттока приводят к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов. Кроме того, нарушает или полностью прекращает всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) недостаточная секреция желчи [4]. Значительную роль в нарушении всасывания микронутриентов играют также и достаточно часто встречающиеся у женщин старшего возраста воспалительные заболевания кишечника, перенесенные оперативные вмешательства на желудочно-кишечном тракте.

Существует обратная взаимосвязь между абсорбцией кальция и скоростью потери костной массы у здоровых женщин в постменопаузальном периоде. Величина абсорбции кальция у пациенток с остеопорозом меньше, чем у лиц без остеопороза [5].

Клинические исследования демонстрируют положительный эффект назначения препаратов кальция для укрепления костей у пожилых людей: показан слабый антирезорбтивный эффект и доказано их профилактическое влияние на потерю костной массы [6–8]. 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 костной массы [1].

Влияние приема кальция на частоту переломов по сравнению с плацебо у лиц пожилого возраста изучалось в нескольких рандомизированных исследованиях. R. Recker и соавт. показали, что у пожилых женщин ежедневный прием 600 мг кальция в течение 4 лет уменьшает риск развития переломов позвонков, особенно у женщин с наличием подобных переломов в анамнезе [9]. В. Dawson-Hughes и соавт. продемонстрировали, что у женщин в поздней постменопаузе прием кальция предотвращает потерю костной ткани в позвоночнике [10]. У женщин в возрасте 61–70 лет без переломов, с нормальной для их возраста и пола массой плотностью костной ткани (МПКТ), прием кальция в дозе 1600 мг/сут в течение 4 лет снижал скорость потери костной ткани проксимального отдела бедра и всего тела, однако частота переломов, в том числе позвонков, не отличалась от группы плацебо. По данным метаанализа В. Shea [11], препараты кальция оказывают позитивный эффект в плане профилактики потери костной массы через 2 года и более их применения с тенденцией к снижению риска переломов позвонков (RR=0,79). А. Bendich и соавт., проведя метаанализ, включивший 3 слепых плацебоконтролируемых исследования, пришли к выводу, что количество переломов шейки бедра можно было бы уменьшить вдвое, а прямые медицинские затраты снизить с 5,6 до 2,6 млрд долл., если бы всем людям с 50 лет и старше назначали препараты кальция [1].

Эффективные комбинации микроэлементов в профилактике остеопороза

В настоящее время накоплено достаточное количество данных, позволяющих достоверно утверждать, что существует ряд синергических взаимодействий витаминов и макроэлементов, без учета которых невозможно создать эффективные витаминно-минеральные комплексы для профилактики патологических состояний. Понимание механизмов этого взаимодействия позволяет практическому врачу в условиях большого количества присутствующих на современном фармацевтическом рынке препаратов наиболее рационально выбрать витаминно-минеральный комплекс.

Классическим примером такого синергизма является взаимодействие кальция и витамина D₃. Известно, что главным источником витамина D в организме является витамин D₃, образующийся в коже под действием солнечного облучения (ультрафиолетового излучения) из 7-гидроксихолестерина. Витамин D₃ не является активным соединением, в результате двух последовательных реакций гидроксирования из него образуются активные метаболиты. Так, в эндоплазматическом ретикулуме печени под действием изоферментов цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4) и 2C9 (CYP2C9) из витамина D₃ синтезируется 25(OH)D₃ [12]. В почках и некоторых других органах 25-(OH)D₃ подвергается дальнейшему гидроксированию с образованием гораздо более активного метаболита – 1,25-(OH)2D₃ (1,25-дигидроксиолекальциферол, или кальцитриол). Часть 1,25-(OH)2D₃ в тонком кишечнике под контролем эстрогенов переходит еще в одну форму витамина – 24,25-(OH)2D₃, – который уже на уровне кортикальной ткани костей стимулирует трансформирующий фактор роста остеокластов (В-ТФР) и приводит к фиксации фосфатов и кальция обратно в костную ткань. При этом В-ТФР активизирует эстрогеновый блок деятельности остео-

кластов. Избыточно высокая концентрация кальция и фосфатов служит сигналом для включения дополнительной регуляции кальцитонином, который с помощью инсулина усиливает фиксацию кальция и фосфатов остеобластами, дополнительно к эстрогенам стимулирует в тонком кишечнике образование 24,25-(OH)2D₃ и блокирует всасывание кальция и фосфатов. Одновременно идет сигнал для выключения работы паратгормона как со стороны высокого уровня кальция и фосфатов в крови, так и по шунтирующему пути обратной регуляционной связи со стороны 24,25-(OH)2D₃. Наоборот, снижение концентрации кальция и фосфатов служит сигналом для выключения кальцитонина и включения паратгормона, который индуцирует массивное образование 1,25-(OH)2D₃ и одновременно блокирует 24,25-(OH)2D₃. Ген CYP2C9 обладает полиморфизмом [13]. Изменение активности изоферментов цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4) и 2C9 (CYP2C9), вызванное заболеваниями почек, печени, сопутствующее применение лекарственных препаратов, ингибирующей активностью данных изоферментов цитохрома, приводит к уменьшению образования в организме 25(OH)D₃ и соответственно 1,25(OH)2D₃ и 24,25(OH)2D₃. Таким образом, в ряде случаев необходимость дополнительного приема витамина D обусловлена не только низким экзогенным его поступлением в организм, но и генетическими особенностями, а также лекарственной терапией экстрагенитальных заболеваний. Для усвоения кальция, помимо витамина D, необходим еще и магний. Магний играет важную роль в кальциевом обмене, участвуя в метаболизме гормонов (паратгормона, кальцитонина), которые в свою очередь контролируют утилизацию кальция. Достаточные уровни магния в крови необходимы для нормального метаболизма кальция, а недостаток магния может привести к гипокальциемии и периферической резистентности к действию витамина D.

Существует множество подтверждений того, что магний является важным фактором качественного изменения костной матрицы и определяет плотность костей. Магний воздействует на костную матрицу и метаболизм минералов в костной ткани через модулирование гормональных эффектов и др., а также путем прямого воздействия на саму костную ткань. Недостаток магния негативно влияет на все этапы метаболизма костной ткани, провоцируя замедление роста, снижение активности остеобластов, развитие остеопении и повышение ломкости костей. Минеральная плотность костной ткани зависит от необходимого поступления в организм не только кальция, витамина D, магния, но и других микронутриентов. Продолжается изучение роли других микроэлементов (цинк, медь, марганец, фтор, бор и кремний) на состояние костной ткани. Установлено, что цинк необходим для поддержания активности остеобластов, синтеза коллагена и активности щелочной фосфатазы; медь – для синтеза коллагена и эластина; марганец – для биосинтеза мукополисахаридов в костной матрице; фтор – для повышения активности остеобластов; бор и кремний – для нормального формирования костной ткани [14]. Группа экспертов Американского национального фонда по изучению остеопороза в 1998 г. представила следующие рекомендации относительно применения препаратов кальция и витамина D [15]:

- для назначения кальция и витамина D не обязательно определение минеральной плотности кости;
- лечение препаратами кальция эффективно у женщин даже с нормальной минеральной плотностью кости;
- назначение витамина D (400–800 МЕ/сут) фармакоэкономически эффективно у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих предрасположенность к дефициту витамина D;
- на фоне лечения препаратами кальция и витамина D риск пе-



реломов снижается не менее чем на 10%;

- у больных с дефицитом витамина D лечение препаратами кальция и витамином D снижает риск переломов костей скелета на 30%;
- адекватное потребление кальция (с пищей или в виде препаратов кальция) следует рекомендовать всем женщинам, независимо от приема других антиостеопоротических препаратов.

Все препараты, содержащие соли кальция, можно разделить на три группы. Во-первых, монопрепараты, содержащие только соль кальция. Во-вторых, комбинированные препараты, в состав которых входят соли кальция, витамин D или витамин С, а также минеральные элементы (магний, цинк, бор и др.). В-третьих, поливитамины с солями кальция, которые, однако, не могут рассматриваться как лекарственные средства для профилактики остеопороза из-за низкого содержания в них кальция. Наиболее оптимальными для профилактики и лечения остеопороза являются либо монопрепараты кальция, содержащие в 1 таблетке 200–500 мг кальция, либо комбинированные препараты, содержащие не менее 400 мг кальция и 200–400 МЕ витамина D [16].

Остеокеа: клиническая эффективность

Среди комбинированных препаратов, рекомендуемых для коррекции ремоделирования костной ткани в различные периоды жизни женщин, можно выделить комплекс Остеокеа. Одна таблетка Остеокеа содержит 1000 мг карбоната кальция (эквивалентно 400 мг элементарного кальция), 372 мг гидроксида магния (эквивалентно 150 мг элементарного магния), 22 мг сульфата цинка (эквивалентно 5 мг элементарного цинка), 100 МЕ холекальциферола (эквивалентно 2,5 мкг витамина D₃). В.Н. Серовым и соавт. было проведено клиническое исследование по определению эффективности препарата Остеокеа для коррек-

ции нарушения ремоделирования костной ткани в различные периоды жизни женщин (n = 127) [17]. В группе 1 под наблюдением находилось 36 беременных женщин (> 20 недель гестации). Из них 33 (91,67%) имели снижение МПКТ на 1,5–2,5 стандартных отклонения, выраженный болевой синдром в суставах и костях, изменение биохимических показателей крови (остеопения) и 3 (8,33%) – снижение МПКТ более чем на 2,5 стандартных отклонения, выраженный болевой синдром и соответствующие биохимические отклонения показателей крови – остеопороз. Группу 2 составили 48 женщин перименопаузального периода с экстрагенитальной патологией (гипертоническая болезнь и бронхиальная астма). 35 (72,92%) пациенткам был поставлен диагноз «остеопороз», а 13 (27,08%) – «остеопения».

В группу 3 вошли 43 женщины в возрасте от 30 до 50 лет без экстрагенитальной патологии, из них 29 (67,44%) с остеопенией и 14 (32,56%) с остеопорозом.

Все женщины, включенные в исследование, имели в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, хронический пиелонефрит и были отнесены к группе пациентов, быстро теряющих костную массу.

Пациентки первой группы принимали препарат Остеокеа по 1 таблетке 2 р/сут в течение 3–6 месяцев (в зависимости от длительности лактации). Во второй и третьей группах прием препарата проводился на протяжении 6 месяцев непрерывно по 1 таблетке 2 р/сут. Перед началом лечения выраженный болевой синдром испытывали 33 (91,67%) женщины из первой группы, 47 (97,92%) – из второй и 39 (84,42%) – из третьей. Уменьшение болей в спине в первые 4–5 недель непрерывного лечения отмечали 27 (75%) женщин в первой, 13 (27,08%) – во второй и 19 (44,19%) – в третьей группе. Через 3–6 месяцев лечения незначительный болевой эффект сохранялся у 1 (2,78%) пациентки первой группы, 4 (8,33%) пациен-

ток второй и 2 (4,65%) женщин из третьей группы.

Определение биофизического профиля плода до лечения у женщин первой группы указывало на наличие начальных признаков внутриутробного страдания плода (оценка 8 баллов) у 19 (52,78%) беременных и выраженного страдания плода у 1 (2,78%) пациентки (6 баллов). После проведенной терапии только у 2 (5,56%) женщин регистрировались начальные признаки внутриутробного страдания плода (при оценке в 8 баллов). Исследователями сделан вывод, что проведение кальций-корректирующей терапией препаратом Остеокеа оказывает выраженный терапевтический эффект на состояние плода, развивающегося в условиях плацентарной недостаточности и снижения МПКТ. Показатели биофизического профиля плода улучшились у 34 (94,44%) женщин. Проведенное исследование показало достоверный прирост МПКТ в зависимости от выраженности остеопении и остеопороза по Т-критерию у женщин во всех исследуемых группах. В результате лечения увеличение МПКТ составило 5,31% в первой группе, 4,02% – во второй и 4,25% – у пациенток третьей группы.

При повышении уровня МПКТ у 120 (94,49%) женщин исследуемых групп отмечалось достоверное снижение показателей костной резорбции в первые 2–3 месяца лечения. Затем уровень показателей стабилизировался и оставался на одном уровне.

Прием препарата Остеокеа сопровождался нормализацией исходно сниженного уровня 25(ОН)D₃ в сыворотке крови.

Терапевтический эффект физиологической дозы витамина D₃ (холекальциферола 100 МЕ) в препарате обусловлен нормализацией обмена холекальциферола, активизацией кишечной абсорбции кальция, торможением костной резорбции, индуцируемой массивной лекарственной терапией у женщин исследуемых групп.

Таким образом, применение Остеокеа в исследуемых группах позво-

лило достигнуть состояния плато с точки зрения кальциевого баланса, замедлить потерю костной ткани, создать условия для усиления всасывания кальция в кишечнике, а также активировать процессы костного ремоделирования.

Заключение

Возраст и связанные с ним изменения всасывания микронутриентов, экстрагенитальная патология и медикаментозная терапия, климактерический синдром являются провоцирующими фак-

торами развития нарушений ремоделирования костной ткани. Дополнительное употребление кальция в сочетании с витамином D и другими микроэлементами считается безопасным способом профилактики остеопороза. ♡

Литература

1. Торонцова Н.В. Профилактика постменопаузального остеопороза: роль препаратов кальция и витамина D // Consilium medicum. 2005. Т. 11. № 5. С. 287–291.
2. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of / Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). 3rd ed. 2004 // www.icsi.org/guidelines__more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_musculoskeletal_guidelines/osteoporosis/
3. Кулес В.Г., Тутельян В.А. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Паляя-М, 2001. 489 с.
4. Блинков И.Л., Стародубцев А.К., Сулейманов С.Ш., Ших Е.В. Микроэлементы: краткая клиническая энциклопедия. Хабаровск, 2004. С. 210.
5. Gallagher J.X., Riggs B.L., Eisman J. et al. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients // J. Clin. Invest. 1979. Vol. 64. № 3. P. 729–736.
6. Baksgaard L., Andersen K.P., Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women // Osteoporosis Int. 1998. Vol. 8. № 3. P. 255–260.
7. Scopacasa F., Norowitz M., Wishart J.M. et al. Calcium supplementation suppress bone resorption in early postmenopausal women // Calcif. Tissue Int. 1998. Vol. 62. № 1. P. 8–12.
8. Devine A., Prince R.L., Dhalival S.S. et al. Results of a 5 year double blind, placebo controlled trial of calcium supplementation (CAIFOS): Bone Density Outcomes // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 10. P. 1542–1548.
9. Recker R.R., Hinders S., Davies K.M. et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fracture in elderly women // J. Bone Miner. Res. 1996. Vol. 11. № 12. P. 1961–1966.
10. Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A. et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. № 13. P. 878–883.
11. Shea B., Wells G., Cranney A. et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 1. CD004526.
12. Gupta R.P., Hollis B.W., Patel S.B. et al. CYP3A4 is a human microsomal vitamin D 25-hydroxylase // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 4. P. 680–688.
13. Кулес В.Г., Фисенко В.П. Метаболизм лекарственных средств. М., 2001. С. 176.
14. Andon M.B., Lloyd T., Matkovic V. Supplementation trials with calcium citrate malate: evidence in favor of increasing the calcium RDA during childhood and adolescence // J. Nutr. 1994. Vol. 124. № 8. Suppl. P. 1412S–1417S.
15. Банникова М.Б., Бондарюк Т.О., Верткин А.Л. и др. Остеопороз и дегенеративные заболевания позвоночника в общетерапевтической практике // РМЖ. 2006. Т. 14. № 25. С. 1794–1798.
16. Лиля А.М., Мазуров В.И. Роль Кальцемина адванс в профилактике постменопаузального остеопороза (результаты 12-месячного клинического исследования) // РМЖ. 2007. Т. 15. № 26. С. 1991–1996.
17. Серов В.Н., Шаповаленко С.А., Шереметьев Н.В., Амбросов И.В. Профилактика остеопороза в различные периоды жизни // Журнал российского общества акушеров-гинекологов. 2008. № 3. С. 45–52.

Medical and pharmacological aspects of administration of vitamin and mineral complex Osteocare for the prevention of abnormal bone remodeling

Ye.V. Shikh

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Introduction to Internal Medicine

Contact person: Yevgeniya Valeriyevna Shikh, chih@mail.ru

Bone tissue remodeling may be triggered by the age-related changes of micronutrients absorption, extragenital pathology, drug treatment and climacteric syndrome. Calcium supplementation in combination with vitamin D and other microelements is a safe method of osteoporosis prevention. Clinical studies have demonstrated efficacy of Osteocare (vitamin and mineral complex containing calcium, magnesium, zinc and vitamin D) in the correction of abnormal bone remodeling in pregnant and perimenopausal women.

Key words: osteoporosis, bone remodeling, calcium, vitamin D